

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 614 117**

51 Int. Cl.:

A61K 31/4433 (2006.01)
A61K 31/453 (2006.01)
A61K 31/496 (2006.01)
C07D 405/12 (2006.01)
C07D 405/14 (2006.01)
A61P 29/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- 86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **27.06.2005 PCT/US2005/022793**
 87 Fecha y número de publicación internacional: **12.01.2006 WO06004684**
 96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **27.06.2005 E 05790938 (4)**
 97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **30.11.2016 EP 1763351**

54 Título: **Minociclopentanecarboxamidas como moduladores de receptores de chemokina**

30 Prioridad:

28.06.2004 US 583482 P
01.11.2004 US 624374 P

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
29.05.2017

73 Titular/es:

INCYTE HOLDINGS CORPORATION (100.0%)
1801 Augustine Cut-Off
Wilmington, DE 19803, US

72 Inventor/es:

XUE, CHU-BIAO;
ZHENG, CHANGSHENG;
FENG, HAO;
XIA, MICHAEL;
GLENN, JOSEPH;
CAO, GANFENG y
METCALF, BRIAN, W.

74 Agente/Representante:

IZQUIERDO BLANCO, María Alicia

ES 2 614 117 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).

Minociclopentanecarboxamidas como moduladores de receptores de chemokina**Descripción****5 CAMPO DE LA INVENCION**

[0001] La presente invención se refiere a compuestos que modulan la actividad de receptores de quimioquinas, tales como CCR2. En algunas realizaciones, los compuestos son selectivos para CCR2. Los compuestos pueden usarse, por ejemplo, para tratar enfermedades asociadas con la expresión o actividad del receptor de quimioquinas tales como enfermedades inflamatorias, enfermedades inmunes y cáncer.

ANTECEDENTES DE LA INVENCION

[0002] La migración y el transporte de los leucocitos de los vasos sanguíneos a los tejidos enfermos están implicados en el inicio de las respuestas inflamatorias que combaten las enfermedades normales. El proceso, también conocido como reclutamiento de leucocitos, también está relacionado con el inicio y la progresión de enfermedades inflamatorias y autoinmunes. La patología resultante de estas enfermedades se deriva del ataque de las defensas del sistema inmunológico del cuerpo sobre los tejidos aparentemente normales. Por consiguiente, la prevención y el bloqueo del reclutamiento de leucocitos a los tejidos diana en la enfermedad inflamatoria, la enfermedad metabólica, la enfermedad autoinmune y el cáncer serían un enfoque altamente efectivo para la intervención terapéutica.

[0003] Las diferentes clases de células de leucocitos que están involucradas en la respuesta inmune celular incluyen monocitos, linfocitos, neutrófilos, eosinófilos, células asesinas naturales, mastocitos y basófilos. En la mayoría de los casos, los monocitos y los linfocitos son las clases de leucocitos que inician, coordinan y mantienen respuestas inflamatorias crónicas, y es deseable el bloqueo de estas células de entrar en sitios inflamatorios. Los linfocitos atraen monocitos a los sitios de tejido, que, colectivamente con linfocitos, son responsables de la mayor parte del daño tisular real que ocurre en la enfermedad inflamatoria. Se sabe que la infiltración de los linfocitos y/o monocitos conduce a una amplia gama de enfermedades crónicas, autoinmunes, y también al rechazo de trasplante de órganos. Estas enfermedades incluyen, pero no se limitan a, artritis reumatoide, dermatitis de contacto crónico, asma, condiciones hiperalérgicas, enfermedad inflamatoria intestinal, lupus, lupus eritematoso sistémico, esclerosis múltiple, aterosclerosis; psoriasis, sarcoidosis, fibrosis pulmonar idiopática, dermatomiositis, pemfigoide de la piel y enfermedades relacionadas, (por ejemplo, *Pemphigus vulgaris*, *P. foliaceus*, *P. erythematosus*), glomerulonefritis, vasculitis, hepatitis, diabetes, rechazo de aloinjertos, y del injerto contra el huésped enfermedad.

[0004] El proceso por el cual los leucocitos abandonan el torrente sanguíneo, se acumulan en los sitios inflamatorios, y se cree que la enfermedad tiene al menos tres etapas que se han descrito como (1) la laminación, (2) la activación/adhesión firme y (3) la migración transendotelial [Springer, TA, Nature 346:425-433 (1990); Lawrence y Springer, Cell 65:859-873 (1991); Butcher, EC, Cell 67:1033-1036 (1991)]. El segundo paso está mediado a nivel molecular por los receptores quimioatrayentes. Los receptores quimioatrayentes en la superficie de los leucocitos se unen a las citoquinas quimioatrayentes que son secretadas por las células en el sitio de aparente daño o infección. La unión al receptor activa los leucocitos, aumenta la adhesividad de las moléculas de adhesión que median la migración transendotelial y promueven la migración dirigida de las células hacia la fuente de la citocina quimiotáctica.

[0005] Las citoquinas quimiotácticas (factores de leucocitos quimioatrayentes/de activación) también conocidas como quimiocinas, también conocidas como intercrinas y citoquinas SIS, son un grupo de factores de polipéptidos inmunomoduladores/inflamatorios de peso molecular 6-15 kDa que son liberados por una amplia variedad de células tales como los macrófagos, los monocitos, los eosinófilos, los neutrófilos, los fibroblastos, las células endoteliales vasculares, las células epiteliales, las células de músculo liso y los mastocitos, en sitios inflamatorios (revisado en Luster, Nueva Ing., 338, 436-445, 1998) y Rollins, Blood, 90, 909-928 (1997)). Además, se han descrito quimiocinas en Oppenheim, J.J. et al., Annu. Rev. Immunol., 9:617-648 (1991); Schall y Bacon, Curr. Opin. Immunol., 6:865-873 (1994); Baggiolini, M., et al., Y Adv. Immunol., 55:97-179 (1994). Las quimiocinas tienen la capacidad de estimular la migración celular dirigida, un proceso conocido como quimiotaxis. Las quimiocinas pueden agruparse en dos subfamilias principales, basándose en si los dos residuos amino cisteína terminales son inmediatamente adyacentes (familia CC) o separados por un aminoácido (familia CXC). Estas diferencias se correlacionan con la organización de las dos subfamilias en grupos de genes separados. Dentro de cada grupo de genes, las quimioquinas muestran típicamente similitudes de secuencia entre 25 y 60%. Las quimiocinas CXC, tales como interleucina-8 (IL-8), activación de neutrófilos-proteína-2 (NAP-2) y proteína de actividad estimulante del crecimiento de melanoma (MGSA) son quimiotáctica principalmente para neutrófilos y linfocitos T, mientras que las quimiocinas CC, tales como RANTES, MIP-1 α , MIP-1 β , las proteínas quimiotácticas de monocitos (MCP-1, MCP-2, MCP-3, MCP-4, y MCP-5) y las eotaxinas (-1 y -2) son quimiotáctica para, entre otros tipos de células, macrófagos, linfocitos T, eosinófilos, células dendríticas y basófilos. También existen las quimiocinas linfotactina-1, linfotactina-2 (ambas quimiocinas C) y fractalina (una quimioquina CXXXC) que no caen en ninguna de las principales subfamilias de quimiocinas.

[0006] MCP-1 (también conocido como MCAF (abreviatura de quimiotáctica de macrófagos y factor de activación) o

JE) es una quimiocina CC producida por monocitos/macrófagos, células del músculo liso, fibroblastos y células endoteliales vasculares y provoca la migración celular y la adhesión celular de los monocitos (véase, por ejemplo, Valente, A.J., et al., *Biochemistry*, 1988, 27, 4162; Matsushima, K. et al., *J. Exp. Med.*, 1989, 169, 1485; Yoshimura, J. *Immunol.*, 1989, 142, 1956; Rollins, B.J. y otros, *Proc. Nat. Acad. Sci. USA*, 1988, 85, 3738; Rollins, B.J. et al., *Blood*, 1991, 78, 1112; Jiang, Y., et al., *J. Immunol.*, 1992, 148, 2423; Vaddi, K. et al., *J. Immunol.*, 1994, 153, 4721), linfocitos T de memoria (véase por ejemplo Carr, M.W., et al., *Proc. Nat. Acad.* 3652), linfocitos T (véase por ejemplo Loetscher, P. et al., *FASEB J.*, 1994, 8, 1055) y células asesinas naturales (véase, por ejemplo, Loetscher, P. et al., *J. Immunol.* Allavena, P. y otros, *Eur. J. Immunol.*, 1994, 24, 3233), así como la mediación de la liberación de histamina por basófilos (véase, por ejemplo, Alam, R., et al., *J. Clin. Invest.*, 1992, 89, 723; Bischoff, SC, et al., *J. Exp. Med.*, 1992, 175, 1271; Kuna, P. et al., *J. Exp. Med.* 1992, 175, 489). Además, se ha descrito una elevada expresión de MCP-1 en enfermedades en las que se cree que la acumulación de monocitos/macrófagos y/o células T es importante en el inicio o progresión de enfermedades, tales como la aterosclerosis (véase por ejemplo Hayes, IM, et, *Arterioscler Thromb Vasc. Biol.*, 1998, 18, 397; Takeya, M. et al., *Hum. Pathol.*, 1993, 24, 534; yla-Herttua, S. et al., *Proc Nat. Acad. Sci. USA*, 1991, 88, 5252; Nelken, NA, *J. Clin. Invest.*, 1991, 88, 1121), artritis reumatoide (véase por ejemplo Koch, AE et al., *J. Clin.*, 1992, 90, 772; Akahoshi, T., et al., *Arthritis Rheum.*, 1993, 36, 762; Robinson, E., et al., *Clin. Exp. Immunol. Nefritis* (véase, por ejemplo, Noris, M., et al., *Lab. Invest.*, 1995, 73, 804; Wada, T., y al., *Kidney Int.*, 1996, 49, 761; Gesualdo, L., *Kidney Int.*, 1997, 51, 155), nefropatía (véase, por ejemplo, Saitoh, A. et al., *J. Clin., J. Leukoc. Biol.*, 1998, 63, 493), fibrosis pulmonar, sarcoidosis pulmonar (véase por ejemplo Sugiyama, Y., et al., *Internal Medicine*, 1997, 36, 856), asma (véase por ejemplo Karina, M., et al., *J. Invest. Alergol Clin. Immunol.*, 1997, 7, 254; Stephene, TH, *Am. J. Respir. Crit. Care Med.*, 1997, 156, 1377; Sousa, AR, et al., *Am. J. Respir. Cell Mol. Biol.*, 1994, 10, 142), esclerosis múltiple (véase, por ejemplo, McManus, C. et al., *J. Neuroimmunol.*, 1998, 86, 20), psoriasis (véase por ejemplo Gillitzer, R. et al., *J. Invest. Dermatol.*, 1993, 101, 127), enfermedad inflamatoria intestinal (véase por ejemplo Grimm, MC et al., *J. Leukoc. Biol.*, 1996, 59, 804; Reinecker, HC et al., *Gastroenterology*, 1995, 10⁶, 40), miocarditis (véase por ejemplo Seino, Y., et al., *Cytokine*, 1995, 7, 301), endometriosis (véase, por ejemplo, Jolicoeur, C. *Am.* (véase, por ejemplo, Zeyneloglu, HB, et al., *Human Reproduction*, 1998, 13, 1194), insuficiencia cardíaca congestiva (véase, por ejemplo, Aurust, P. et al., *Circulation*, 1998, 97, 1136), enfermedad hepática crónica (véase, por ejemplo, Marra, F., et al., *Am. J. Pathol.*, 1998, 152, 423), meningitis viral (véase por ejemplo Lahrtz, F.), et al., *Eur. J. Immunol.*, 1997, 27, 2484), enfermedad de Kawasaki (véase, por ejemplo, Wong, M, et al., *J. Rheumatol.*, 1997, 24, 1179) y sepsis (véase por ejemplo Salkowski, CA; Et al., *Infect. Immun.*, 1998, 66, 3569). Además, se ha informado que el anticuerpo anti-MCP-1 muestra un efecto inhibitorio o un efecto terapéutico en modelos animales de artritis reumatoide (véase por ejemplo Schimmer, RC, et al., *J. Immunol.*, 1998, 160, 1466; Schrier, DJ, *J. Leukoc. Biol.*, 1998, 63, 359; Ogata, H. et al., *J. Pathol.*, 1997, 182, 10⁵), esclerosis múltiple (véase por ejemplo Karpus, WJ et al., *J. Leukoc. Biol.*, 1997, 62, 681), nefritis (véase por ejemplo Lloyd, MC, et al., *J. Exp. Med.*, 1997, 185, 1371; Wada, T. et al. *FASEB J.*, 1996, 10, 1418), asma (véase, por ejemplo, Gonzalo, J.-A. et al., *J. Exp. Med.*, 1998, 188, 157; Lukacs, NW, *J. Immunol.* 1997, 158, 4398), aterosclerosis (véase por ejemplo Guzman, LA, et al., *Circulation*, 1993, 88 (supl.), I-371), hipersensibilidad de tipo retardado (véase por ejemplo Rand, ML et al. *Am. J. Pathol.*, 1996, 148, 855), hipertensión pulmonar (véase, por ejemplo, Kimura, H. et al., 1998, 78, 571) y adhesión intraperitoneal (véase por ejemplo Zeyneloglu, HB, et al., *Am. J. Obstet. Gynecol.*, 1998, 179, 438). También se ha informado que un antagonista peptídico de MCP-1, MCP-1 (9-76) inhibe la artritis en el modelo de ratón (véase Gong, J.-H., *J. Exp.*, 4ed., 1997, 186, 131), así como los estudios en ratones MCP-1-deficientes han demostrado que MCP-1 es esencial para el reclutamiento de monocitos *in vivo* (véase Lu, B., et al., *J. Exp. Med.*, 1998, 187, 601; Gu, L., et al., *Moll. Cell*, 1998, 2, 275).

[0007] La enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) se encuentra entre las causas más comunes de muerte en las sociedades occidentales. Se define por una disminución progresiva de la función pulmonar, sólo parcialmente reversible por los fármacos broncodilatadores. La EPOC se caracteriza por una inflamación crónica en las vías respiratorias o alvéolos que difiere de la observada en el asma, implicando un mayor número de neutrófilos, macrófagos, células T CD8+ y/o mastocitos en las paredes de las vías respiratorias, compartimentos alveolares y músculo liso vascular. Se cree que las citoquinas asociadas con EPOC incluyen factor de necrosis tumoral (TNF)-alfa, interferón (IFN)-gamma, interleucina (IL)-1 beta, IL-6, IL-8 y MCP-1. Se sabe que CCR2 es un receptor de MCP-1, y los datos recientes apoyan un papel de MCP-1 y CCR2 en la remodelación de las vías respiratorias y la inflamación directamente o a través de macrófagos. Por lo tanto, los antagonistas de CCR2 son un enfoque atractivo para el tratamiento terapéutico de la EPOC (De Boer, WI, *Chest*, 2002, 121, 2095-2185).

[0008] La literatura indica que las quimiocinas tales como MCP-1 y MIP-1 α atraen monocitos y linfocitos a los sitios de enfermedad y median en su activación y por lo tanto se cree que son íntimamente involucrados en la iniciación, progresión y mantenimiento de enfermedades que profundamente implican monocitos y linfocitos, tales como aterosclerosis, diabetes, restenosis, artritis reumatoide, psoriasis, asma, colitis ulcerosa, nefritis (nefropatía), esclerosis múltiple, fibrosis pulmonar, miocarditis, hepatitis, pancreatitis, sarcoidosis, enfermedad, endometriosis, insuficiencia cardíaca congestiva de Crohn, Meningitis viral, infarto cerebral, neuropatía, enfermedad de Kawasaki y sepsis (véase, por ejemplo, Rovin, BH et al., *Am. J. Kidney, Dis.*, 1998, 31, 1065; Lloyd, *Nephrol. Hypertens.*, 1998, 7, 281; Conti, et al., *Allergy and Asthma Proc.*, 1998, 19, 121; Ransohoff, RM y otros, *Trends Neurosci.*, 1998, 21, 154; MacDermott, RP, et al., *Inflammatory Bowel Diseases*, 1998, 4, 54).

[0009] Las quimiocinas se unen a receptores de superficie celular específicos que pertenecen a la familia de siete proteínas de dominio de transmembrana acopladas a la proteína G (revisado en Horuk, *Trends Pharm. Sci.*, 15, 159-

165 (1994)), que se denominan "receptores de quimiocina". Al ligar sus ligandos afines, los receptores de quimiocinas transducen una señal intracelular a través de las proteínas triméricas G asociadas, dando como resultado, entre otras respuestas, un rápido aumento de la concentración de calcio intracelular, cambios en la forma celular, aumento de la expresión de moléculas de adhesión celular, desgranulación y promoción de la migración celular.

[0010] Los genes receptores de quimiocinas específicos que codifican se han clonado, y se sabe que estos receptores se acoplan a siete receptores de transmembrana de proteína G presentes en diversas poblaciones de leucocitos. Hasta ahora, se han identificado al menos seis receptores de quimiocinas CXC (CXCR1-CXCR6) y nueve receptores de quimiocinas CC (CCR1-CCR8 y CCR10). Por ejemplo IL-8 es un ligando de CXCR1 y CXCR2, MIP-1 α es un ligando para CCR1 y CCR5, y MCP-1 es un ligando para CCR2A y CCR2B (para referencia, véase, por ejemplo, Holmes, WE, et Sciota 1991, 253, 1278-1280, Murphy PM, et al., Science, 253, 1280-1283, Neote, K. et al., Cell, 1993, 72, 415-425, Nat. Acad. Sci. USA, 1994, 91, 2752-276, Yamagami, S. et al., Biochem. Biophys Res. Commun., 1994, 202, 1156-1162 Combadier, C., y otros, The Journal of Biological Chemistry, 1995, 270, 16491-16494, Power, CA, et al., J. Biol. Chem., 1995, 270, 19495-19500; Samson, M. et al., Biochemistry, 1996, 35, 3362-3367, Murphy, PM, Annual Review of Immunology, 1994, 12, 592-633). Se ha informado de que la inflamación pulmonar y la formación de granuroma están suprimidas en ratones deficientes en CCR1 (véase Gao, J.-L., et al., J. Exp. Med., 1997, 185, 1959; Gerard, C. et al. J. Clin. Invest., 1997, 100, 2022), y que el reclutamiento de macrófagos y la formación de lesión aterosclerótica disminuyeron en ratones deficientes en CCR2 (véase Boring, L. et al., Nature, 1998, 394, 894, Kuziel, WA, et al., Proc. Nat. Acad. Sci., USA, 1997, 94, 12053; Kurihara, T. et al., J. Exp. Med., 1997, 186, 1757; L., et al., J. Clin. Invest., 1997, 100, 2552).

[0011] Los receptores de quimiocinas son también conocidos como correceptores para la entrada viral conduciendo a la infección viral tal como, por ejemplo, la infección por VIH. La transcripción inversa y el procesamiento de proteínas son los pasos clásicos del ciclo de vida viral que los agentes terapéuticos antirretrovirales están diseñados para bloquear. Aunque muchos nuevos fármacos que se cree que bloquean la entrada viral son prometedores, actualmente no hay ningún agente al que el VIH-1 no haya sido capaz de adquirir resistencia. Se requieren múltiples rondas de replicación viral para generar la diversidad genética que constituye la base de la resistencia. La terapia de combinación en la que la replicación se suprime al máximo permanece como piedra angular del tratamiento con inhibidores de entrada, al igual que con otros agentes. Se cree que el direccionamiento de múltiples etapas dentro del proceso de entrada viral tiene el potencial de sinergia (Starr-Spiers et al., Clin. Lab. Med., 2002, 22 (3), 681).

[0012] La entrada VIH-1 en células CD4(+) requiere que las interacciones secuenciales de las glicoproteínas de la envoltura viral con CD4 y un correceptor tales como los receptores de quimiocinas CCR5 y CXCR4. Un método plausible para bloquear este proceso es el de utilizar antagonistas de molécula pequeña de la función coreceptora. La molécula TAK-779 es uno de tales antagonistas de CCR5 que actúa para prevenir la infección por HIV-1. TAK-779 inhibe la replicación del VIH-1 en la fase de fusión de membrana mediante el bloqueo de la interacción de la glicoproteína gp120 de superficie viral con CCR5. El sitio de unión para TAK-779 sobre CCR5 está situado cerca de la superficie extracelular del receptor, dentro de una cavidad formada entre las hélices de transmembrana 1, 2, 3 y 7 (Dragic et al., Proc. Nat. Acad. Sci. USA, 2000, 97 (10), 5639).

[0013] Se cree que los receptores de quimiocinas CXCR4 y CCR5 se utilicen como co-receptores por las cepas de VIH-1 de célula T-trópico (X4) y macrófagos-trópico (R5), respectivamente, para entrar en sus células huésped. La propagación de cepas R5 de HIV-1 en linfocitos CD4 y macrófagos requiere la expresión del co-receptor CCR5 en la superficie celular. Los individuos que carecen de CCR5 (CCR5 Delta 32 genotipo de homocigotos) son fenotípicamente normales y resistentes a la infección por el VIH-1. La entrada viral puede inhibirse por los ligandos naturales para CXCR4 (la quimiocina CXC SDF-1) y CCR5 (las quimiocinas RANTES CC, MIP-1 α y MIP-1 β). El primer compuesto no peptídico que interactúa con CCR5, y no con CXCR4, es un derivado de amonio cuaternario, denominado TAK-779, que también tiene una potente pero variable actividad anti-HIV (De Clercq et al., Antivir. Chem. Chemother. 2001, 12 Suppl. 1, 19).

[0014] SCH-C (SCH 351125) es otro inhibidor de molécula pequeña de la entrada del VIH-1 a través del co-receptor CCR5. SCH-C, un compuesto de oxima-piperidina, es un antagonista de CCR5 específico determinado en ensayos de unión múltiple a receptores y de transducción de señales. Este compuesto inhibe específicamente la infección por VIH-1 mediada por CCR5 en células de astroglioma U-87, pero no tiene ningún efecto sobre la infección de células que expresan CXCR4. (Strizki et al, Proc. Nat. Acad. Sci. USA, 2001, 98 (22), 12718 o Tremblay et al., Antimicrobial Agents and Chemotherapy, 2002, 46 (5), 1336).

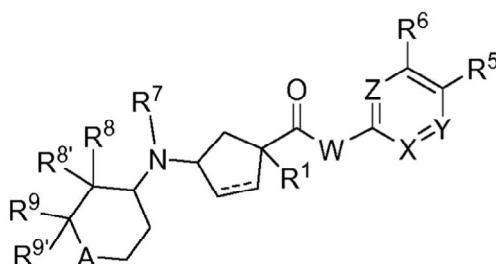
[0015] AD101, químicamente relacionada con SCH-C, también inhibe la entrada del virus de la inmunodeficiencia humana tipo 1 (VIH-1) a través de CCR5 humano. Se ha encontrado que AD101 inhibe la entrada de HIV-1 a través del macaco rhesus CCR5 mientras que el SCH-C no lo hace. Entre los ocho residuos que difieren entre las versiones humana y macaca del coreceptor, sólo uno, la metionina-198, explica la insensibilidad del macaco CCR5 a la inhibición por SCH-C. La posición 198 está en la hélice transmembrana 5 de CCR5 y no está situada dentro del sitio de unión previamente definido para AD101 y SCH-C, que implica residuos en las hélices 1, 2, 3 y 7. Basándose en estudios de sustituciones de aminoácidos en CCR5, se ha sugerido que la región de CCR5 cerca del residuo 198

puede influir en el estado conformacional de este receptor. (Billick et al., 2004, J. Virol., 78 (8), 4134). WO 03/093266 A se dirige a los moduladores de tetrahidropiridopiridina de ciclopentilo de tetrahidropirranilo de la actividad del receptor de quimioquinas. El documento WO 2004/041161 A se refiere a moduladores de bencilamida de ciclopentilo de tetrahidropirranilo de la actividad del receptor de quimioquinas. Los documentos WO 2006/004741 A y US 2006 020133 A están dirigidos a moduladores de 3-aminociclopentanocarboxamidas de receptores de quimioquinas.

[0016] La identificación de compuestos que modulan la actividad de receptores de quimioquinas representa un enfoque de diseño de fármacos deseable para el desarrollo necesario de agentes farmacológicos para el tratamiento de enfermedades asociadas con la actividad del receptor de quimioquina. Los compuestos de la presente invención ayudan a satisfacer estas y otras necesidades.

RESUMEN DE LA INVENCION

[0017] La presente invención proporciona compuestos de Fórmula I:



I

o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, en donde se proporcionan elementos constituyentes en la presente memoria.

[0018] La presente invención proporciona además composiciones que comprenden un compuesto de Fórmula I y un portador farmacéuticamente aceptable.

[0019] La presente invención proporciona además métodos para modular la actividad de un receptor de quimioquinas *in vitro* comprendiendo la puesta en contacto de dicho receptor de quimioquina con un compuesto de Fórmula I.

[0020] La presente invención además proporciona compuestos de fórmula I para uso en métodos de tratamiento de una enfermedad asociada con la expresión o actividad de un receptor de quimioquinas en un paciente que comprende la administración al paciente de una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de Fórmula I.

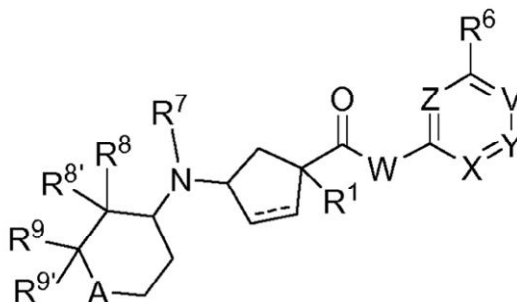
[0021] La presente invención proporciona además un compuesto descrito aquí para su uso en terapia.

[0022] La presente invención proporciona además un compuesto descrito aquí para la preparación de un medicamento para uso en terapia.

DESCRIPCIÓN DETALLADA

Compuestos

[0023] La presente invención proporciona, *entre otras cosas*, los compuestos de Fórmula I:



I

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la que:

Una línea discontinua indica un enlace opcional;
Wis:



V es N, NO o CR⁵;

X es N, NO o CR²;

Y es N, NO o CR³;

Z es N, NO o CR⁴; En el que no más de uno de X, Y y Z es NO;

A es O, S, CR^CR^D, o NR^F;

R^A, R^{A1}, R^B y R^{B1} son cada uno, independientemente, H, OH, halo, alquilo C₁₋₆, alqueno C₂₋₆, alquino C₂₋₆, haloalquilo C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆, haloalcoxi C₁₋₆, heterociclilo, carbociclilo, NR¹⁰R#12#, NR¹⁰CO₂R¹¹, NR¹⁰CONR¹⁰R#12#, NR¹⁰SO₂NR¹⁰R#12#, NR¹⁰-SO₂-R¹¹, CN, CONR¹⁰R#12#, CO₂R¹⁰, NO₂, SR¹⁰, SOR¹⁰, SO₂R¹⁰, o SO₂-NR¹⁰R¹²;

R^C y R^D son cada uno, independientemente, H, OH, halo, alquilo C₁₋₆, haloalquilo C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆, haloalcoxi C₁₋₆, tioalcoxi C₁₋₆, heterociclilo, carbociclilo, carbociciloxi, heterocicilalquilo, carbocicilalquilo, NR¹⁰R#12#, NR¹⁰CO₂R¹¹, NR¹⁰CONR¹⁰R#12#, NR¹⁰SO₂NR¹⁰R#12#, NR¹⁰-SO₂-R¹¹, CN, CONR¹⁰R¹²CO₂R¹⁰, NO₂, SR¹⁰, SOR¹⁰, SO₂R¹⁰; o SO₂-NR¹⁰R#12#, en donde dicho alquilo C₁₋₆ está opcionalmente sustituido por 1-5 sustituyentes seleccionados entre hidroxilo, OH, alcoxi C₁₋₆ y haloalquilo C₁₋₆ y en donde dicho heterociclilo, carbociclilo, carbociciloxi, heterocicilalquilo, y carbocicilalquilo están cada uno opcionalmente sustituidos por 1-4 sustituyentes seleccionados de alquilo C₁₋₆, alqueno C₂₋₆, alquino C₂₋₆, halo, haloalquilo C₁₋₄, CN, NO₂, OR¹³, SR¹³, C(O)R¹⁴, C(O)OR¹³, C(O)NR¹⁵R¹⁶, NR¹⁵R¹⁶, NR¹⁵CONHR¹⁶, NR¹⁵C(O)R¹⁴, NR¹⁵C(O)OR¹³, S(O)R¹⁴, S(O)₂R¹⁴, S(O)NR¹⁵R¹⁶ o SO₂NR¹⁵R¹⁶;

R^F es H, OH, alquilo C₁₋₆, haloalquilo C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆, haloalcoxi C₁₋₆, heterociclilo, carbociclilo, carbociciloxi, heterocicilalquilo, carbocicilalquilo, SOR¹⁰, SO₂R¹⁰; o SO₂-NR¹⁰R#12#, en donde dicho alquilo C₁₋₆ está opcionalmente sustituido por 1-5 sustituyentes seleccionados entre hidroxilo, OH, alcoxi C₁₋₆ y haloalquilo C₁₋₆ y en donde dicho heterociclilo, carbociclilo, carbociciloxi, heterocicilalquilo, y carbocicilalquilo están opcionalmente sustituidos con 1-4 sustituyentes seleccionados de alquilo C₁₋₆, alqueno C₂₋₆, alquino C₂₋₆, halo, haloalquilo C₁₋₄, CN, NO₂, OR¹³, SR¹³, C(O)R¹⁴, C(O)OR¹³, C(O)NR¹⁵R¹⁶, NR¹⁵R¹⁶, NR¹⁵CONHR¹⁶, NR¹⁵C(O)R¹⁴, NR¹⁵C(O)OR¹³, S(O)R¹⁴, S(O)₂R¹⁴, S(O)NR¹⁵R¹⁶ o SO₂NR¹⁵R¹⁶;

R₁ es alquilo C₁₋₆, haloalquilo C₁₋₆, hidroxialquilo C₁₋₆, -(alquilo C₀₋₆)-O-(alquilo C₁₋₆)-(alquilo C₀₋₆)-S-(alquilo C₁₋₆), -(alquilo C₀₋₆)-(cicloalquilo C₃₋₇)-(alquilo C₀₋₆), OH, OR¹⁰, SR¹⁰, COR¹¹, CO₂R¹⁰, CONR¹⁰R#12#, carbociclilo, heterociclilo, CN, NR¹⁰R#12#, NR¹⁰SO₂R¹⁰, NR¹⁰COR¹⁰, NR¹⁰CO₂R¹⁰, NR¹⁰CONR¹², CR¹⁰R¹¹CO₂R¹⁰ o CR¹⁰R¹¹OCOR¹⁰;

R², R³, R⁴, R⁵, y R⁶ son cada uno, independientemente, H, OH, halo, alquilo C₁₋₆, haloalquilo C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆, haloalcoxi C₁₋₆, tioalcoxi C₁₋₆, NR¹⁰R#12#, NR¹⁰CO₂R¹¹, NR¹⁰CONR¹⁰R#12#, NR¹⁰SO₂NR¹⁰R#12#, NR¹⁰-SO₂-R¹¹, heterociclilo, carbociclilo, carbociciloxi, heterociciloxi, CN, NO₂, COR¹¹, CONR¹⁰R#12#, CO₂R¹⁰, NO₂, SR¹⁰, SOR¹⁰, SO₂R¹⁰; o SO₂-NR¹⁰R¹²;

R⁷ es H o alquilo C₁₋₆ opcionalmente sustituido por 1-3Sustituyentes seleccionados de halo, OH, CO₂H, CO₂-(alquilo C₁₋₆), o alcoxi C₁₋₃;

R⁸ y R⁸ son cada uno, independientemente, H, alquilo C₁₋₆, haloalquilo C₁₋₆, halo, alcoxi C₁₋₃, haloalcoxi C₁₋₃, cicloalquilo C₃₋₆, cicloalquilo C₃₋₆, OH, CO₂R¹⁰, OCOR¹⁰; en el que dicho alquilo C₁₋₆ está opcionalmente sustituido por uno o más sustituyentes seleccionados de F, alcoxi C₁₋₃, OH o CO₂R¹⁰;

o R⁷ y R⁸ juntos forman un puente alqueno C₂₋₄ o-(alquilo C₀₋₂)-O-(alquilo C₁₋₃)-grupo para formar un anillo de 5 a 7 miembros;

o R⁸ y R⁸ junto con el átomo de carbono al que están unidos forman un grupo espirociclilo de 3-7 miembros;

R⁹ y R⁹ son cada uno, independientemente, H, alquilo C₁₋₆, halógeno, alcoxi C₁₋₃, haloalcoxi C₁₋₃, cicloalquilo C₃₋₆, cicloalquilo C₃₋₆, OH, CO₂R¹⁰, OCOR¹⁰, en donde dicho alquilo C₁₋₆ está opcionalmente sustituido por uno o más sustituyentes seleccionados de F, alcoxi C₁₋₃, OH o CO₂R¹⁰;

o R⁹ y R⁹ juntos con el átomo de carbono al que están unidos forman un grupo espirociclilo de 3-7 miembros;

o R⁸ y R⁹ juntos con los átomos C a los que están unidos, forman un grupo de cicloalquilo de 3-7 miembros fusionados o grupo de heterocicloalquilo de 3-7 miembros;

R¹⁰ es H, alquilo C₁₋₆, bencilo, fenilo, o cicloalquilo C₃₋₆, en el que dichos alquilo C₁₋₆, bencilo, fenilo, o cicloalquilo C₃₋₆ está opcionalmente sustituido por 1-3Seleccionados de halo, OH, alquilo C₁₋₃, haloalquilo C₁₋₃, alcoxi C₁₋₃, haloalcoxi C₁₋₃, CO₂H, y CO₂-(alquilo C₁₋₆);

R¹¹ es H, OH, alquilo C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆, bencilo, fenilo, benciloxi, fenilooxi, cicloalquilo C₃₋₆ o cicloalquiloxi C₃₋₆, en el que dicho alquilo C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆, bencilo, fenilo, benciloxi, fenilooxi, cicloalquilo C₃₋₆ o cicloalquiloxi C₃₋₆, está opcionalmente sustituido por 1-3 Sustituyentes seleccionados de halo, OH, alquilo C₁₋₃, alcoxi C₁₋₃, CO₂H, CO₂- (alquilo C₁₋₆) y CF₃;

R¹² es H, alquilo C₁₋₆, bencilo, fenilo, o cicloalquilo C₃₋₆, en el que dicho alquilo C₁₋₆, bencilo, fenilo, o cicloalquilo C₃₋₆ está opcionalmente sustituido por 1-3 Seleccionados de halo, OH, alquilo C₁₋₃, haloalquilo C₁₋₃, alcoxi C₁₋₃, haloalcoxi C₁₋₃, CO₂H, y CO₂- (alquilo C₁₋₆);

R¹³ y R¹⁴ son cada uno, independientemente, H, alquilo C₁₋₆, haloalquilo C₁₋₆, alqueno C₂₋₆, alquino C₂₋₆, arilo, cicloalquilo, arilalquilo, o cicloalquilalquilo;

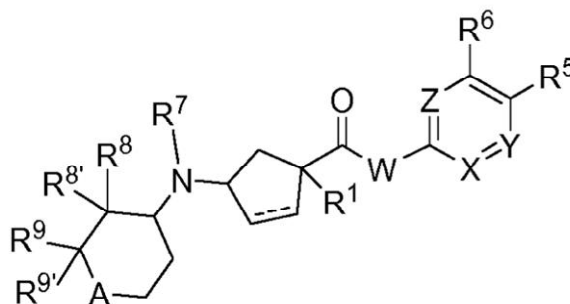
R¹⁵ y R¹⁶ son cada uno, independientemente, H, alquilo C₁₋₆, haloalquilo C₁₋₆, alqueno C₂₋₆, alquino C₂₋₆, arilo, cicloalquilo, arilalquilo, o cicloalquilalquilo;

o R¹⁵ y R¹⁶ juntos con el átomo de N al que están unidos, forman un grupo heterociclilo de 4-6 miembros;

P es 0 ó 1; y

con la condición de que cuando A es O y uno de R⁸ y R⁸ es H, el otro de R⁸ y R⁸ es distinto de alcoxi C₁₋₃, haloalcoxi C₁₋₃, cicloalquiloxi C₃₋₆ o OH.

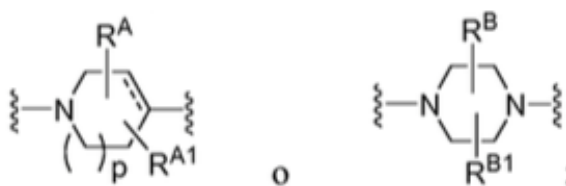
[0024] La presente invención proporciona además, *entre otras cosas*, los compuestos de Fórmula II:



II

o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, en donde:

Una línea discontinua indica un enlace opcional;
Wis:



X es N, NO o CR²;

Y es N, NO o CR³;

Z es N, NO o CR⁴; En el que no más de uno de X, Y y Z es NO;

A es O, S, CR^CR^D, o NR^F;

R^A, R^{A1}, R^B y R^{B1} son cada uno, independientemente, H, OH, halo, alquilo C₁₋₆, alqueno C₂₋₆, alquino C₂₋₆, haloalquilo C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆, haloalcoxi C₁₋₆, heterociclilo, carbociclilo, NR¹⁰R#12#, NR¹⁰CO₂R¹¹; NR¹⁰CONR¹⁰R#12#, NR¹⁰SO₂NR¹⁰R#12#, NR¹⁰-SO₂-R¹¹, CN, CONR¹⁰R#12#, CO₂R¹⁰, NO₂, SR¹⁰, SOR¹⁰, SO₂R¹⁰; o SO₂-NR¹⁰R¹²;

R^C y R^D son cada uno, independientemente, H, OH, halo, alquilo C₁₋₆, haloalquilo C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆, haloalcoxi C₁₋₆, tioalcoxi C₁₋₆, heterociclilo, carbociclilo, carbocicliloxi, heterociclilalquilo, carbociclilalquilo, NR¹⁰R#12#, NR¹⁰CO₂R¹¹; NR¹⁰CONR¹⁰R#12#, NR¹⁰SO₂NR¹⁰R#12#, NR¹⁰-SO₂-R¹¹, CN, CONR¹⁰R#12#, CO₂R¹⁰, NO₂, SR¹⁰, SOR¹⁰, SO₂R¹⁰; o SO₂-NR¹⁰R#12#, en donde dicho alquilo C₁₋₆ está opcionalmente sustituido por 1-5 sustituyentes seleccionados entre hidroxilo, OH, alcoxi C₁₋₆ y haloalquilo C₁₋₆ y en donde dicho heterociclilo, carbociclilo, carbocicliloxi, heterociclilalquilo, y carbociclilalquilo están cada uno opcionalmente sustituido por 1-4 sustituyentes seleccionados de alquilo C₁₋₆, alqueno C₂₋₆, alquino C₂₋₆, halo, haloalquilo C₁₋₄, CN, NO₂, OR¹³,

SR¹³, C(O)R¹⁴, C(O)OR¹³, C(O)NR¹⁵R¹⁶, NR¹⁵R¹⁶, NR¹⁵CONHR¹⁶, NR¹⁵C(O)R¹⁴, NR¹⁵C(O)OR¹³, S(O)R¹⁴, S(O)₂R¹⁴, S(O)NR¹⁵R¹⁶ o SO₂NR¹⁵R¹⁶,

R^F es H, OH, alquilo C₁₋₆, haloalquilo C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆, haloalcoxi C₁₋₆, heterociclilo, carbociclilo, carbociclioxi, heterocicilalquilo, carbocicilalquilo, SOR¹⁰, SO₂R¹⁰; o SO₂-NR¹⁰R#12#, en donde dicho alquilo C₁₋₆ está opcionalmente sustituido por 1-5 sustituyentes seleccionados entre hidroxilo, OH, alcoxi C₁₋₆ y haloalquilo C₁₋₆ y en donde dicho heterociclilo, carbociclilo, carbociclioxi, heterocicilalquilo, y carbocicilalquilo están opcionalmente sustituidos con 1-4 sustituyentes seleccionados de alquilo C₁₋₆, alqueno C₂₋₆, alquino C₂₋₆, halo, haloalquilo C₁₋₄, CN, NO₂, OR¹³, SR¹³, C(O)R¹⁴, C(O)OR¹³, C(O)NR¹⁵R¹⁶, NR¹⁵R¹⁶, NR¹⁵CONHR¹⁶, NR¹⁵C(O)R¹⁴, NR¹⁵C(O)OR¹³, S(O)R¹⁴, S(O)₂R¹⁴, S(O)NR¹⁵R¹⁶ o SO₂NR¹⁵R¹⁶,

R¹ es alquilo C₁₋₆, haloalquilo C₁₋₆, (alquilo C₀₋₆)-O-(alquilo C₁₋₆) (alquilo C₀₋₆)-S-(alquilo C₁₋₆), (alquilo C₀₋₆)-(cicloalquilo C₃₋₇)-(alquilo C₀₋₆), OH, OR¹⁰, SR¹⁰, COR¹¹, CO₂R¹⁰, R¹⁰CONR¹², carbociclilo, heterociclilo, CN, NR¹⁰R#12#, NR¹⁰SO₂R¹⁰, NR¹⁰COR¹⁰, NR¹⁰CO₂R¹⁰, NR¹⁰CONR¹², CR¹⁰R¹¹CO₂R¹⁰ o CR¹⁰R¹¹OCOR¹⁰,

R², R³, R⁴, R⁵ y R⁶ son cada uno, independientemente, H, OH, halo, alquilo C₁₋₆, haloalquilo C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆, haloalcoxi C₁₋₆, tioalcoxi C₁₋₆, NR¹⁰R#12#, NR¹⁰CO₂R¹⁰; NR¹⁰CONR¹⁰R#12#, NR¹⁰SO₂NR¹⁰R#12#, NR¹⁰-SO₂-R¹¹, heterociclilo, carbociclilo, carbociclioxi, heterociclioxi, CN, NO₂, COR¹¹, CONR¹⁰R#12#, CO₂R¹⁰, NO₂, SR¹⁰, SOR¹⁰, SO₂R¹⁰, o SO₂-NR¹⁰R¹²,

R⁷ es H o alquilo C₁₋₆ opcionalmente sustituido por 1-3Sustituyentes seleccionados de halo, OH, CO₂H, CO₂-(alquilo C₁₋₆), o alcoxi C₁₋₃;

R⁸ y R⁹ son cada uno, independientemente, H, alquilo C₁₋₆, halógeno, alcoxi C₁₋₃, haloalcoxi C₁₋₃, cicloalquilo C₃₋₆, cicloalquilo C₃₋₆, OH, CO₂R¹⁰, OCOR¹⁰; en el que dicho alquilo C₁₋₆ está opcionalmente sustituido por uno o más sustituyentes seleccionados de F, alcoxi C₁₋₃, OH o CO₂R¹⁰;

o R⁷ y R⁸ juntos forman un puente alqueno C₂₋₄ o-(alquilo C₀₋₂)-O-(alquilo C₁₋₃)-grupo para formar un anillo de 5 a 7 miembros; o R⁸ y R⁹ juntos con el átomo de carbono al que están unidos forman un grupo espirociclilo de 3-7 miembros; R⁹ y R⁹ son cada uno, independientemente, H, alquilo C₁₋₆, halógeno, alcoxi C₁₋₃, haloalcoxi C₁₋₃, cicloalquilo C₃₋₆, cicloalquilo C₃₋₆, OH, CO₂R¹⁰, OCOR¹⁰, en donde dicho alquilo C₁₋₆ está opcionalmente sustituido por uno o más sustituyentes seleccionados de F, alcoxi C₁₋₃, OH o CO₂R¹⁰;

o R⁸ y R⁹ juntos con el átomo de carbono al que están unidos forman un grupo espirociclilo de 3-7 miembros; o R⁸ y R⁹ juntos con los átomos de C a los que están unidos, forman un grupo de cicloalquilo de 3-7 miembros fusiónado o grupo de heterocicloalquilo de 3-7 miembros;

R¹⁰ es H, alquilo C₁₋₆, bencilo, fenilo, o cicloalquilo C₃₋₆, en el que dicho alquilo C₁₋₆, bencilo, fenilo, o cicloalquilo C₃₋₆ está opcionalmente sustituido por 1-3Seleccionados de halo, OH, alquilo C₁₋₃, haloalquilo C₁₋₃, alcoxi C₁₋₃, haloalcoxi C₁₋₃, CO₂H, y CO₂-(alquilo C₁₋₆);

R¹¹ es H, OH, alquilo C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆, bencilo, fenilo, benciloxi, feniloxi, cicloalquilo C₃₋₆ o cicloalquilo C₃₋₆, en el que dicho alquilo C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆, bencilo, fenilo, benciloxi, feniloxi, cicloalquilo C₃₋₆ o Cicloalquilo C₃₋₆, está opcionalmente sustituido por 1-3Sustituyentes seleccionados de halo, OH, alquilo C₁₋₃, alcoxi C₁₋₃, CO₂H, CO₂-(alquilo C₁₋₆) y CF₃;

R¹² es H, alquilo C₁₋₆, bencilo, fenilo, o Cicloalquilo C₃₋₆, en el que dicho alquilo C₁₋₆, bencilo, fenilo, o cicloalquilo C₃₋₆ está opcionalmente sustituido por 1-3Seleccionados de halo, OH, alquilo C₁₋₃, haloalquilo C₁₋₃, alcoxi C₁₋₃, haloalcoxi C₁₋₃, CO₂H, y CO₂-(alquilo C₁₋₆);

R¹³ y R¹⁴ son cada uno, independientemente, H, alquilo C₁₋₆, haloalquilo C₁₋₆, alqueno C₂₋₆, alquino C₂₋₆, arilo, cicloalquilo, arilalquilo, o cicloalquilalquilo;

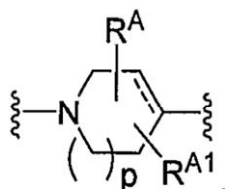
R¹⁵ y R¹⁶ son cada uno, independientemente, H, alquilo C₁₋₆, haloalquilo C₁₋₆, alqueno C₂₋₆, alquino C₂₋₆, arilo, cicloalquilo, arilalquilo, o cicloalquilalquilo;

o R¹⁵ y R¹⁶ juntos con el átomo de N al que están unidos, forman un grupo heterociclilo de 4-6 miembros;

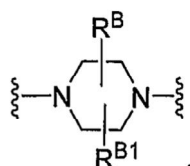
p es 0 o 1; y

con la condición de que donde A es O y uno de R⁸ y R^{8'} es H, el otro de R⁸ y R^{8'} es distinto de alcoxi C₁₋₃, haloalcoxi C₁₋₃, cicloalquilo C₃₋₆ o OH.

[0025] En algunas realizaciones, W es



[0026] En algunas realizaciones, W es



- 5 **[0027]** En algunas realizaciones, V es CR⁵.
- [0028]** En algunas realizaciones, X es CR².
- [0029]** En algunas realizaciones, Y es CR³.
- 10 **[0030]** En algunas realizaciones, Z es CR⁴.
- [0031]** En algunas realizaciones, X es N.
- 15 **[0032]** En algunas realizaciones, Z es N.
- [0033]** En algunas realizaciones, tanto X como Z son N.
- [0034]** En algunas realizaciones, X es CR²; y es CR³; Y Z es CR⁴.
- 20 **[0035]** En algunas realizaciones, V es CR⁵, X es CR²; Y es CR³. Y Z es CR⁴.
- [0036]** En algunas realizaciones, no más de 2 de V, X, Y, y Z son N.
- 25 **[0037]** En algunas realizaciones, al menos 2 de V, X, Y, y Z son distintos de N o NO.
- [0038]** En algunas formas de realización, ninguno de V, X, Y, y Z son N o NO
- [0039]** En algunas realizaciones, 1 de V, X, Y, y Z es N.
- 30 **[0040]** En algunas realizaciones, 2 de V, X, Y, y Z son N.
- [0041]** En algunas realizaciones, A es O.
- 35 **[0042]** En algunas realizaciones, A es CR^CR^D.
- [0043]** En algunas realizaciones, A es CR^CR^D, uno de R^C y R^D es OH o Alcoxi C₁₋₆ y el otro de R^C y R^D es heterociclilo o carbociclilo en el que dicho heterociclilo o carbociclilo está opcionalmente sustituido por 1-4 sustituyentes seleccionados de alquilo C₁₋₆, alquenilo C₂₋₆, alquinilo C₂₋₆, halo, haloalquilo C₁₋₄, CN, NO₂, OR¹³, SR¹³, C(O)R¹⁴, C(O)OR¹³, C(O)NR¹⁵R¹⁶, NR¹⁵R¹⁶, NR¹⁵CONHR¹⁶, NR¹⁵C(O)R¹⁴, NR¹⁵C(O)OR¹³, S(O)R¹⁴, S(O)₂R¹⁴, S(O)NR¹⁵R¹⁶ o SO₂NR¹⁵R¹⁶.
- 40 **[0044]** En algunas realizaciones, R^A, R^{A1}, R^B y R^{B1} son cada uno, independientemente, H, OH, halógeno, alquilo C₁₋₆, alquenilo C₂₋₆, alquinilo C₂₋₆, haloalquilo C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆ o haloalcoxi C₁₋₆.
- 45 **[0045]** En algunas realizaciones, R^A, R^{A1}, R^B y R^{B1} son cada uno, independientemente, H, OH o alcoxi C₁₋₆.
- [0046]** En algunas realizaciones, R^A, R^{A1}, R^B y R^{B1} son cada uno, independientemente, H o OH.
- 50 **[0047]** En algunas realizaciones, R^A, R^{A1}, R^B y R^{B1} son cada uno H.
- [0048]** En algunas realizaciones, R¹ es alquilo C₁₋₆, hidroxialquilo C₁₋₆, -(alquilo C₀₋₆)-O-(alquilo C₁₋₆), o heterociclilo (por ejemplo, un grupo de heterocicloalquilo de 3 a 7 miembros tales como tetrahydrofuranilo).
- 55 **[0049]** En algunas realizaciones, R₁ es -(alquilo C₀₋₆)-O-(alquilo C₁₋₆).
- [0050]** En algunas realizaciones, R₁ es alquilo C₁₋₆.
- [0051]** En algunas realizaciones, R₁ es prop-2-ilo.
- 60 **[0052]** En algunas realizaciones, uno de R⁵ y R⁶ es distinto de H.
- [0053]** En algunas realizaciones, uno de R⁵ y R⁶ es haloalquilo C₁₋₄.
- 65 **[0054]** En algunas realizaciones, R₆ es haloalquilo C₁₋₄.

[0055] En algunas realizaciones, R₆ es CF₃.

[0056] En algunas realizaciones, R⁷ es H.

5 [0057] En algunas realizaciones, uno de R⁸ y R^{8'} es H y el otro es alquilo C₁₋₆, alquilo C₁₋₆ o halo.

[0058] En algunas realizaciones, uno de R⁸ y R^{8'} es H y el otro es alquilo C₁₋₆.

[0059] En algunas realizaciones, uno de R⁸ y R^{8'} es H y el otro es Metilo o etilo.

10

[0060] En algunas realizaciones, R⁹ y R^{9'} son ambos H.

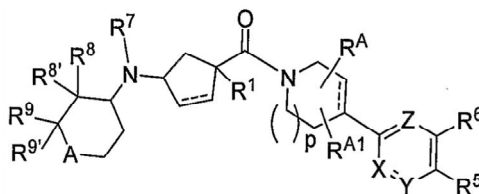
[0061] En algunas realizaciones, p es 0.

15

[0062] En algunas realizaciones, p es 1.

[0063] En algunas realizaciones, los compuestos de la invención tienen la fórmula Ia:

20



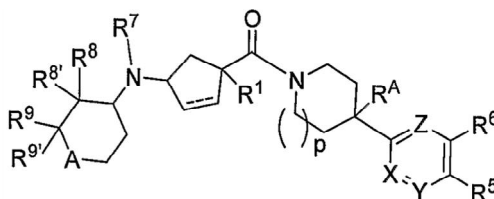
25

Ia.

30

[0064] En algunas realizaciones, los compuestos de la invención tienen la Fórmula Ib, Ic o Id:

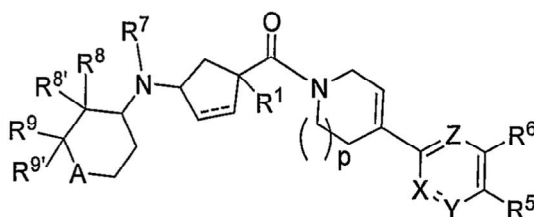
35



40

Ib

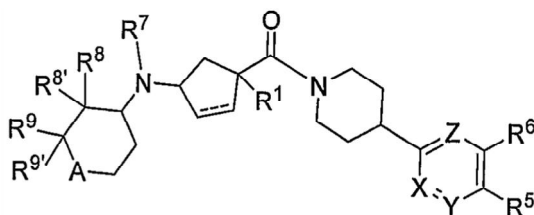
45



50

Ic

55



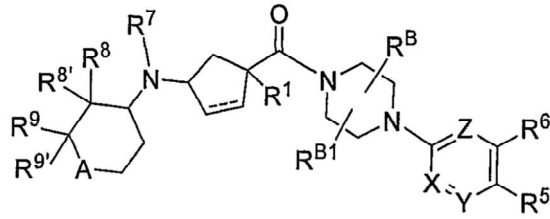
60

Id.

65

[0065] En algunas realizaciones, los compuestos de la invención tienen la fórmula Ie o If:

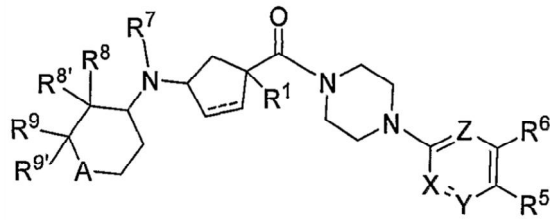
5



10

Ie

15



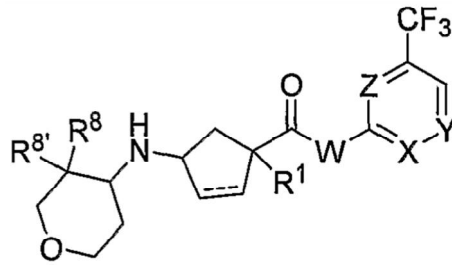
20

If.

25

[0066] En algunas realizaciones, los compuestos de la invención tienen la fórmula Ig:

30



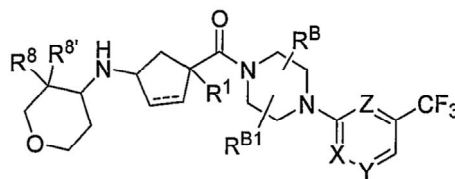
35

Ig.

40

[0067] En algunas realizaciones, los compuestos de la invención tienen la Fórmula Ih o Ii:

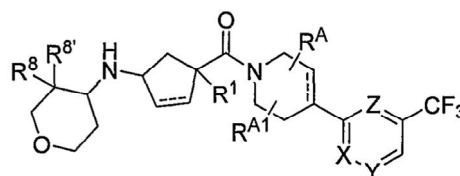
45



50

Ih

55



60

Ii.

65

- 5 **[0068]** En varios lugares de la presente memoria descriptiva, los sustituyentes de los compuestos de la invención se describen en grupos o en gamas. Se pretende específicamente que la invención incluya todas y cada una subcombinación individual de los miembros de tales grupos y rangos. Por ejemplo, el término "alquilo C₁₋₆" se pretende específicamente dar a conocer individualmente metilo, etilo, alquilo C₃, alquilo C₄, alquilo C₅, y alquilo C₆.
- 10 **[0069]** Para los compuestos de la invención en la que una variable aparece más de una vez, cada variable puede ser un resto diferente seleccionado del grupo Markush que define la variable. Por ejemplo, cuando se describe una estructura que tiene dos grupos R que están presentes simultáneamente en el mismo compuesto; los dos grupos R pueden representar diferentes restos seleccionados del grupo de Markush definido para R.
- 15 **[0070]** Se aprecia además que ciertas características de la invención, que son, para mayor claridad, descritas en el contexto de realizaciones separadas, también pueden proporcionarse en combinación en una única realización. A la inversa, diversas características de la invención que se describen, para brevedad, en el contexto de una única realización, también pueden proporcionarse por separado o en cualquier subcombinación adecuada.
- 20 **[0071]** Tal como se utiliza aquí, el término "alquilo" significa que se refiere a un grupo hidrocarbonado saturado que es de cadena lineal o ramificada. Grupos de alquilo ejemplar incluyen metilo (Me), etilo (Et), propilo (*por ejemplo*, N-propilo e isopropilo), butilo (*por ejemplo*, n-butilo, isobutilo, t-butilo), pentilo (*por ejemplo*, n-pentilo, isopentilo, neopentilo), y similares. Un grupo de alquilo puede contener de 1 a aproximadamente 20, de 2 a aproximadamente 20, de 1 a aproximadamente 10, de 1 a aproximadamente 8, de 1 a aproximadamente 6, de 1 a aproximadamente 4, o de 1 a aproximadamente 3 átomos de carbono.
- 25 **[0072]** Como se usa en este documento, "alquileo" se refiere a un grupo de alquilo divalente.
- [0073]** Tal como se usa en el presente documento, "alquileo C₂₋₄" se refiere a grupos de alquileo que comprenden de 2 a 4 átomos de carbono.
- 30 **[0074]** Como se usa en el presente documento, "alqueno" se refiere a un grupo de alquilo que tiene uno o más enlaces dobles carbono-carbono. Grupos ejemplares de alqueno incluyen etenilo, propenilo, ciclohexenilo, y similares.
- 35 **[0075]** Como se usa en este documento, "alquino" se refiere a un grupo de alquilo que tiene uno o más triples enlaces carbono-carbono. Los grupos de alquino ejemplares incluyen etinilo, propinilo, y similares.
- [0076]** Como se usa en este documento, "haloalquilo" se refiere a un grupo de alquilo que tiene uno o más sustituyentes de halógeno. Grupos de haloalquilo de ejemplo incluyen CF₃, C₂F₅, CHF₂, CCl₃, CHCl₂, C₂Cl₅, y similares.
- 40 **[0077]** Como se usa en este documento, "arilo" se refiere a sistemas de anillos monocíclicos o policíclicos (*por ejemplo*, que tiene 2, 3 o 4 anillos fusionados) hidrocarburos aromáticos tales como, *por ejemplo*, fenilo, naftilo, antraceno, fenantreno, indano, indeno, y similares. En algunas realizaciones, los grupos de arilo tienen de 6 a aproximadamente 20 átomos de carbono.
- 45 **[0078]** Tal como se utiliza aquí, los grupos de "carbociclilo" están saturados (es decir, que no contiene enlaces dobles o triples) o insaturados (es decir, que contiene uno o más dobles o triples enlaces) restos hidrocarbonados cíclicos. Grupos de carbociclilo pueden ser mono-, poli- (*por ejemplo*, 2, 3 o 4 anillos fusionados) o espirocíclicos. Grupos de carbociclilo ejemplares incluyen ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo, ciclopentenilo, 1,3-ciclopentadienilo, ciclohexenilo, norbornilo, norpinilo, norcarnilo, adamantilo, fenilo, y similares.
- 50 Grupos de carbociclilo pueden ser aromáticos (*por ejemplo*, "arilo") o no aromáticos (*por ejemplo*, "cicloalquilo"). En algunas realizaciones, los Grupos de carbociclilo pueden tener de aproximadamente 3 a aproximadamente 30 átomos de carbono, aproximadamente 3 a aproximadamente 20, aproximadamente 3 a aproximadamente 10, o aproximadamente 3 a aproximadamente 7 átomos de carbono que forman el anillo.
- 55 **[0079]** Como se usa en este documento, "cicloalquilo" se refiere a carbociclos no aromáticos que incluyen alquilo ciclado, alqueno, y alquino. Los grupos de cicloalquilo pueden incluir sistemas de anillos mono- o policíclicos (*por ejemplo*, que tiene 2, 3 o 4 anillos fusionados), así como sistemas de anillos espiro. Grupos de cicloalquilo ejemplares incluyen ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo, ciclopentenilo, ciclohexenilo, ciclohexadienilo, cicloheptatrienilo, norbornilo, norpinilo, norcarnilo, adamantilo, y similares. También se incluyen en la definición de cicloalquilo restos que tienen uno o más anillos aromáticos fusionados (es decir, que tiene un enlace en común) al anillo cicloalquilo, *por ejemplo*, derivados de benzo de pentano, penteno, hexano, y similares. En algunas realizaciones, los grupos de cicloalquilo pueden tener de aproximadamente 3 a aproximadamente 10, aproximadamente 3 a aproximadamente 10, o aproximadamente 3 a aproximadamente 7 átomos de carbono que forman el anillo. En algunas realizaciones, el grupo de cicloalquilo puede tener 0, 1, 2, 3, 4 o 5 dobles o triples enlaces. En otras realizaciones, uno o más átomos de carbono de anillo que forman de un grupo de cicloalquilo pueden sustituirse por un grupo oxo o sulfido.
- 60
- 65

[0080] Como se usa en este documento, "heterociclilo" o "heterociclo" se refiere a un hidrocarburo cíclico saturado o insaturado en el que uno o más de los átomos de carbono que forman el anillo del hidrocarburo cíclico se sustituye por un heteroátomo tal como O, S, o N. Los grupos de heterociclilo pueden ser aromáticos (por ejemplo, "heteroarilo") o no aromáticos (por ejemplo, "heterocicloalquilo"). Los grupos de heterociclilo también pueden corresponder a grupos de heteroarilo hidrogenados y parcialmente hidrogenados. Los grupos de heterociclilo pueden incluir sistemas de anillos mono- o policíclicos (por ejemplo, que tienen 2, 3 o 4 anillos fusionados). Los grupos de heterociclilo pueden caracterizarse por tener 3-14 o 3-7 átomos que forman un anillo. En algunas realizaciones, los grupos de heterociclilo pueden contener, además de al menos un heteroátomo, de aproximadamente 1 a aproximadamente 13, aproximadamente 2 a aproximadamente 10, o aproximadamente 2 a aproximadamente 7 átomos de carbono y pueden ser unidos a través de un átomo de carbono o heteroátomo. En realizaciones adicionales, cualquier carbono o heteroátomo que forma de anillo se puede oxidar (por ejemplo, tienen un oxo o sulfido sustituyente) o un átomo de nitrógeno puede ser cuaternizado. Los ejemplos de grupos de heterociclilo incluyen morfolino, tiomorfolino, piperazinilo, tetrahydrofuranilo, tetrahydrotienilo, 2,3-dihydrobenzofurilo, 1,3-benzodioxol, benzo-1,4-dioxano, piperidinilo, pirrolidinilo, isoxazolidinilo, isotiazolidinilo, pirazolidinilo, oxazolidinilo, tiazolidinilo, imidazolidinilo, y similares, así como cualquiera de los grupos enumerados a continuación para "heteroarilo" y "heterocicloalquilo". Otro ejemplo de heterociclos incluyen pirimidinilo, fenantridinilo, fenantrolinilo, fenazinilo, fenotiazinilo, fenoxatiinilo, fenoxazinilo, ftalazinilo, piperazinilo, piperidinilo, 3,6-dihidropiridilo, 1,2,3,6-tetrahidropiridilo, 1,2,5,6 tetrahidropiridilo, piperidonilo, 4-piperidonilo, piperonilo, pteridinilo, purinilo, piranilo, pirazinilo, pirazolidinilo, pirazolinilo, pirazolilo, piridazinilo, piridooxazol, piridoimidazol, piridotiazol, piridinilo, piridilo, pirimidinilo, pirrolidinilo, pirrolinilo, 2H-pirrolilo, pirrolilo, tetrahydrofuranilo, tetrahydroisoquinolinilo, tetrahydroquinolinilo, tetrazolilo, 6H-1,2,5-tia-diazinilo, 1,2,3-tiadiazolilo, 1,2,4-tiadiazolilo, 1,2,5-tiadiazolilo, 1,3,4-tiadiazolilo, tiantrenilo, tiazolilo, tienilo, tienotiazolilo, tienooxazolilo, tienoimidazolilo, tiofenilo, triazinilo, 1,2,3-triazolilo, 1,2,4-triazolilo, 1,2,5-triazolilo, 1,3,4-triazolilo, xantenilo, octahydroisoquinolinilo, oxadiazolilo, 1,2,3-oxadiazolilo, 1,2,4-oxadiazolilo, 1,2,5-oxadiazolilo, 1,3,4-oxadiazolilo, oxazolidinilo, oxazolilo, oxazolidinilo, quinazolinilo, quinolinilo, 4H-quinolizínilo, quinoxalinilo, quinuclidinilo, acridinilo, azocinilo, bencimidazolilo, benzofuranilo, benzotiofuranilo, benzo-tiofenilo, benzoxazolilo, benzotiazolilo, benzotriazolilo, benzotetrazolilo, azolilo benzisox-, bencisotiazolilo, benzimidazolinil, metilendioxiifenilo, morfolinilo, naftiridinilo, deca-hidroquinolinilo, 2H, 6H-1,5,2ditiazinilo, dihidrofuro [2,3-b] tetrahydrofurano, furanilo, furazanilo, carbazolilo, 4aH-carbazolilo, carbolinilo, cromanilo, cromenilo, cinnolinilo, imidazolidinilo, imidazolinilo, imidazolilo, 1H-indazolilo, indolenilo, indolinilo, indolizínilo, indolilo, 3H-indolilo, isobenzofuranilo, isocromanilo, isoindazolilo, isoindolinilo, isoindolilo, isoquinolinilo, isotiazolilo e isoxazolilo. Otros ejemplos de heterociclos incluyen 1-il-azetidina, 2,5-dihidro-1H-pirrol-1-ilo, piperindina-lil, piperazina-1 ilo, pirrolidina-1-ilo, isoquinol-2-ilo, piridina-1 ilo, 3,6-dihidropiridina-1-ilo, 2,3-dihidroindol-1-ilo, 1,3,4,9-tetrahydrocarbolina-2-ilo, tieno [2,3-c] piridina-6-il, 3,4,10,10a-tetrahydro-1H-pirazino [1,2-a] indol-2-ilo, 1,2,4,4a, 5,6-hexahidro-pirazino [1,2-a] quinolina-3-ilo, pirazino [1,2-a] quinolina-3-ilo, diazepan-1-ilo, 1,4,5,6-tetrahydro-2H-benzo [f] isoquinolina-3-ilo, 1,4, 4a, 5,6,10b-hexahidro-2H-benzo [f] isoquinolina-3-ilo, 3,3a, 8,8a-tetrahydro-1H-2-aza-ciclopenta [a] inden-2-ilo y 2,3,4,7-tetrahydro-1H-azepina-1-ilo, azepan-1-ilo.

[0081] Tal como se utiliza aquí, los grupos "heteroarilo" se refiere a un heterociclo aromático que tiene al menos un miembro del anillo heteroátomo tal como azufre, oxígeno o nitrógeno. Los grupos de heteroarilo incluyen sistemas monocíclicos y policíclicos (por ejemplo, que tienen 2, 3 o 4 anillos fusionados). Ejemplos de grupos de heteroarilo incluyen, sin limitación, piridilo, pirimidinilo, pirazinilo, piridazinilo, triazinilo, furilo (furanilo), quinolilo, isoquinolilo, tienilo, imidazolilo, tiazolilo, indolilo, pirrilo, oxazolilo, benzofurilo, benzotienilo, benzotiazolilo, isoxazolilo, pirazolilo, triazolilo, tetrazolilo, indazolilo, 1,2,4-tiadiazolilo, isotiazolilo, benzotienilo, purinilo, carbazolilo, bencimidazolilo, indolinilo, y similares. En algunas realizaciones, el grupo heteroarilo tiene de 1 a aproximadamente 20 átomos de carbono, y, en realizaciones adicionales de aproximadamente 3 a aproximadamente 20 átomos de carbono. En algunas realizaciones, el grupo heteroarilo contiene 3 a aproximadamente 14, 3 a aproximadamente 7, o 5 a 6 átomos que forman un anillo. En algunas realizaciones, el grupo heteroarilo tiene 1 a aproximadamente 4, 1 a aproximadamente 3, o 1 a 2 heteroátomos.

[0082] Como se usa en este documento, "heterocicloalquilo" se refiere a heterociclos no aromáticos incluyendo alquilo ciclado, alqueno, y alquino, donde uno o más de los átomos de carbono que forman el anillo se sustituyen por un heteroátomo tal como un O, N, o S átomo. Un ejemplo de grupos de "heterocicloalquilo" incluyen morfolino, tiomorfolino, piperazinilo, tetrahydrofuranilo, tetrahydrotienilo, 2,3-dihydrobenzofurilo, 1,3-benzodioxol, benzo-1,4-dioxano, piperidinilo, pirrolidinilo, isoxazolidinilo, isotiazolidinilo, pirazolidinilo, oxazolidinilo, tiazolidinilo, imidazolidinilo, y similares. También se incluye en la definición de heterocicloalquilo son restos que tienen uno o más anillos aromáticos fusionados (es decir, que tiene un enlace en común con) al anillo heterocíclico no aromático, por ejemplo ftalimidilo, naftalimidilo, y derivados benzo de heterociclos tales como indoleno y grupos de isoindoleno. En algunas realizaciones, el grupo de heterocicloalquilo tiene de 1 a aproximadamente 20 átomos de carbono, y, en realizaciones adicionales de aproximadamente 3 a aproximadamente 20 átomos de carbono. En algunas realizaciones, el grupo de heterocicloalquilo contiene 3 a aproximadamente 14, 3 a aproximadamente 7, o 5 a 6 átomos que forman el anillo. En algunas realizaciones, el grupo de heterocicloalquilo tiene 1 a aproximadamente 4, 1 a aproximadamente 3, o 1 a 2 heteroátomos. En algunas realizaciones, el grupo de heterocicloalquilo contiene 0 a 3 dobles enlaces. En algunas realizaciones, el grupo de heterocicloalquilo contiene 0 a 2 dobles o triples enlaces.

[0083] Como se usa en este documento, "espirociclilo" se refiere a un cicloalquilo de 3 a 14 miembros o un grupo de cicloalquilo o heterocicloalquilo adicional al que está unido.

- 5 **[0084]** Como se usa en el presente documento, "halo" o "halógeno" incluye flúor, cloro, bromo, y yodo.
- [0085]** Como se usa en este documento, "alcoxi" se refiere a un grupo -O-alquilo. Grupos de alcoxi ejemplar incluyen metoxi, etoxi, propoxi (*por ejemplo*, N-propoxi e isopropoxi), t-butoxi, y similares.
- [0086]** Como se usa en este documento, "tioalcoxi" se refiere a un grupo de -S-alquilo.
- 10 **[0087]** Como se usa en este documento, "haloalcoxi" se refiere a un grupo -O-haloalquilo. Un grupo haloalcoxi ejemplar es OCF₃.
- [0088]** Tal como se usa en este documento, "carbocicliloxi" se refiere a -O-carbociclilo.
- [0089]** Como se usa en este documento, "cicloalquiloxi" se refiere a -O-cicloalquilo.
- 15 **[0090]** Como se usa en este documento, "carbociclilalquilo" se refiere a alquilo sustituido por carbociclilo.
- [0091]** Como se usa en el presente documento, "aralquilo" o "arilalquilo" se refiere a un grupo de alquilo sustituido por un grupo arilo.
- 20 **[0092]** Como se usa en este documento, "cicloalquilalquilo" se refiere a un grupo de alquilo sustituido por un grupo de cicloalquilo.
- [0093]** Como se usa en este documento, "heterociclilalquilo" se refiere a un resto de alquilo sustituido por un grupo heterocarbociclilo. Grupos de heterociclilalquilo ejemplar incluyen "heteroarilalquilo" (alquilo sustituido por heteroarilo) y "heterocicloalquilalquilo" (alquilo sustituido por heterocicloalquilo). En algunas realizaciones, grupos de heterociclilalquilo tienen de 3 a 24 átomos de carbono, además de al menos un heteroátomo formador de anillo.
- 25 **[0094]** Tal como se usa en el presente documento "oxo" se refiere a=O.
- 30 **[0095]** Los compuestos descritos en el presente documento pueden ser asimétricos (por ejemplo, que tienen uno o más estereocentros). Se incluyen todos los estereoisómeros, tales como enantiómeros y diastereómeros, a no ser que se indique lo contrario. Los compuestos de la presente invención que contienen átomos de carbono sustituidos asimétricamente pueden aislarse en formas ópticamente activas o racémicas. Métodos sobre cómo preparar formas ópticamente activas a partir de materiales de partida ópticamente activos se conocen en la técnica, tal como por
- 35 resolución de mezclas racémicas o por síntesis estereoselectiva. Muchos isómeros geométricos de olefinas, C=N dobles enlaces, y similares también pueden estar presentes en los compuestos descritos en el presente documento, y todos estos isómeros estables se contemplan en la presente invención. Isómeros geométricos cis y trans de los compuestos de la presente invención se describen y pueden aislarse como una mezcla de isómeros o como formas isoméricas separadas.
- 40 **[0096]** La resolución de mezclas racémicas de compuestos puede realizarse por cualquiera de numerosos métodos conocidos en la técnica. Un procedimiento de ejemplo incluye recristalización fraccionada usando un "ácido de resolución quiral", que es un ácido orgánico ópticamente activo, formador de sal. Agentes de resolución adecuados para los métodos de recristalización fraccionada son, por ejemplo, ácidos ópticamente activos, tales como las formas D y L del ácido tartárico, ácido diacetiltartárico, ácido dibenzoiltartárico, ácido mandélico, ácido málico, ácido láctico o los diversos ácidos alcanforsulfónicos ópticamente activos, tales como β-ácido camforsulfónico. Otros agentes de resolución adecuados para los métodos de cristalización fraccionada incluyen formas puras de estereoisómeros de α-metilbencilamina (por ejemplo, formas S y R o formas diastereoméricamente puras), 2-fenilglicinol, norefedrina, efedrina, N-metilefedrina, ciclohexiletilamina, 1,2-diaminociclohexano, y similares.
- 45 **[0097]** La resolución de mezclas racémicas también puede llevarse a cabo por elución en una columna de relleno con un agente de resolución ópticamente activo (por ejemplo, dinitrobenzoilfenilglicina). Composición de disolvente de elución adecuada puede determinarse por un experto en la técnica.
- 50 **[0098]** Los compuestos de la invención también incluyen formas tautoméricas, tales como tautómeros ceto-enol.
- [0099]** Los compuestos de la invención también pueden incluir todos los isótopos de átomos que aparecen en los compuestos intermedios o compuestos finales. Los isótopos incluyen aquellos átomos que tienen el mismo número atómico pero diferentes números de masa. Por ejemplo, los isótopos de hidrógeno incluyen tritio y deuterio.
- 60 **[0100]** La frase "farmacéuticamente aceptable" se emplea aquí para referirse a aquellos compuestos, materiales, composiciones, y/o formas de dosificación que son, dentro del alcance del juicio médico, adecuados para uso en contacto con los tejidos de seres humanos y animales sin excesiva toxicidad, irritación, respuesta alérgica, u otro problema o complicación, acorde con una relación beneficio/riesgo razonable.
- 65 **[0101]** La presente invención también incluye sales farmacéuticamente aceptables de los compuestos descritos en

este documento. Como se usa en el presente documento, "sales farmacéuticamente aceptables" se refieren a derivados de los compuestos descritos en los que el compuesto original es modificado mediante la conversión de un ácido existente o resto de base a su forma de sal. Ejemplos de sales farmacéuticamente aceptables incluyen, pero no se limitan a sales de ácidos orgánicos de residuos básicos tales como aminas, mineral o; sales alcalinas u orgánicas de restos ácidos tales como ácidos carboxílicos; y similares. Las sales farmacéuticamente aceptables de la presente invención incluyen las sales no tóxicas convencionales o las sales de amonio cuaternario del compuesto original formado, por ejemplo, de ácidos inorgánicos u orgánicos no tóxicos. Las sales farmacéuticamente aceptables de la presente invención pueden sintetizarse a partir del compuesto original que contiene un resto básico o ácido mediante procedimientos químicos convencionales. Generalmente, tales sales se pueden preparar por reacción de las formas de ácido o base libre de estos compuestos con una cantidad estequiométrica de la base o ácido apropiado en agua o en un disolvente orgánico, o en una mezcla de los dos; generalmente, se prefieren medios no acuosos como éter, acetato de etilo, etanol, isopropanol, o acetonitrilo. Listas de sales adecuadas se encuentran en Remington Pharmaceutical Sciences, 17ª ed., Mack Publishing Company, Easton, Pa., 1985, p. 1418 y Journal of Pharmaceutical Science, 66, 2 (1977).

Síntesis

[0102] Los compuestos de la invención, incluyendo sales, hidratos y solvatos de los mismos, se pueden preparar usando técnicas de síntesis orgánica conocidas y pueden sintetizarse de acuerdo con cualquiera de las numerosas rutas sintéticas posibles.

[0103] Las reacciones para preparar compuestos de la invención pueden llevarse a cabo en disolventes adecuados que pueden ser fácilmente seleccionados por un experto en la técnica de la síntesis orgánica. Los disolventes adecuados pueden ser sustancialmente no reactivos con los materiales de partida (reactivos), los intermedios o productos a las temperaturas a las que las reacciones se llevan a cabo, por ejemplo, temperaturas que pueden oscilar desde la temperatura de congelación del disolvente a la temperatura de ebullición del disolvente. Una reacción dada puede llevarse a cabo en un disolvente o una mezcla de más de un disolvente. Dependiendo de la Paso de reacción particular, los disolventes adecuados para una Paso de reacción particular, pueden seleccionarse.

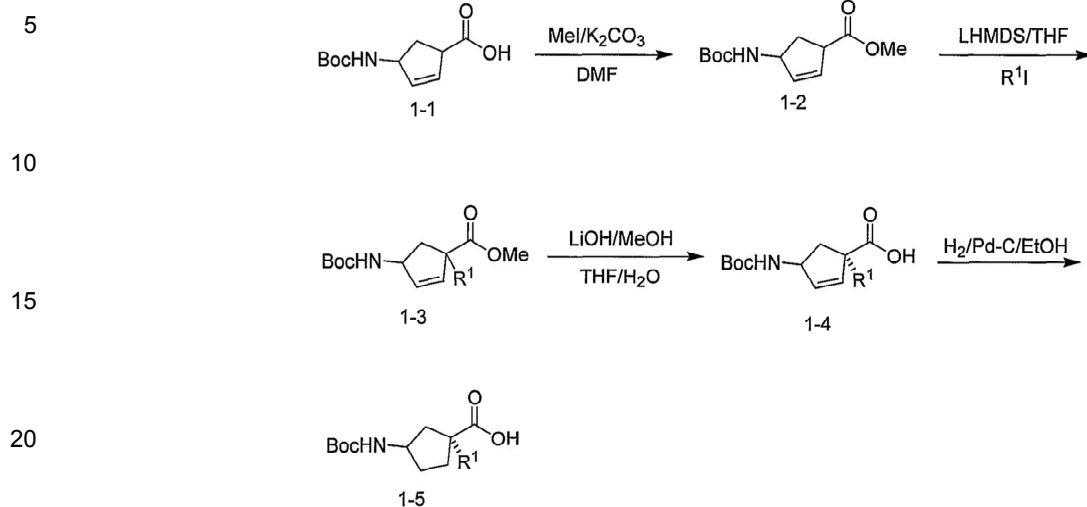
[0104] La preparación de compuestos de la invención puede implicar la protección y desprotección de diversos grupos químicos. La necesidad de protección y desprotección, y la selección de grupos protectores apropiados se puede determinar fácilmente por un experto en la técnica. La química de grupos protectores se puede encontrar, por ejemplo, en TW Greene y PGM Wuts, Projective Groups in Organic Synthesis, 3ª. Ed., Wiley & Sons, Inc., Nueva York (1999).

[0105] Las reacciones pueden ser controladas de acuerdo con cualquier método adecuado conocido en la técnica. Por ejemplo, la formación de producto puede controlarse por medios espectroscópicos, tales como espectroscopia de resonancia magnética nuclear (por ejemplo, ^1H o ^{13}C) espectroscopía infrarroja, espectrofotometría (por ejemplo, UV-visible), o espectrometría de masas, o por cromatografía tal como cromatografía líquida de alto rendimiento (HPLC) o cromatografía en capa fina.

[0106] Rutas sintéticas ejemplares a compuestos de la invención se proporcionan en los esquemas 1-13 abajo, donde los miembros constituyentes de las fórmulas representadas se definen en el presente documento.

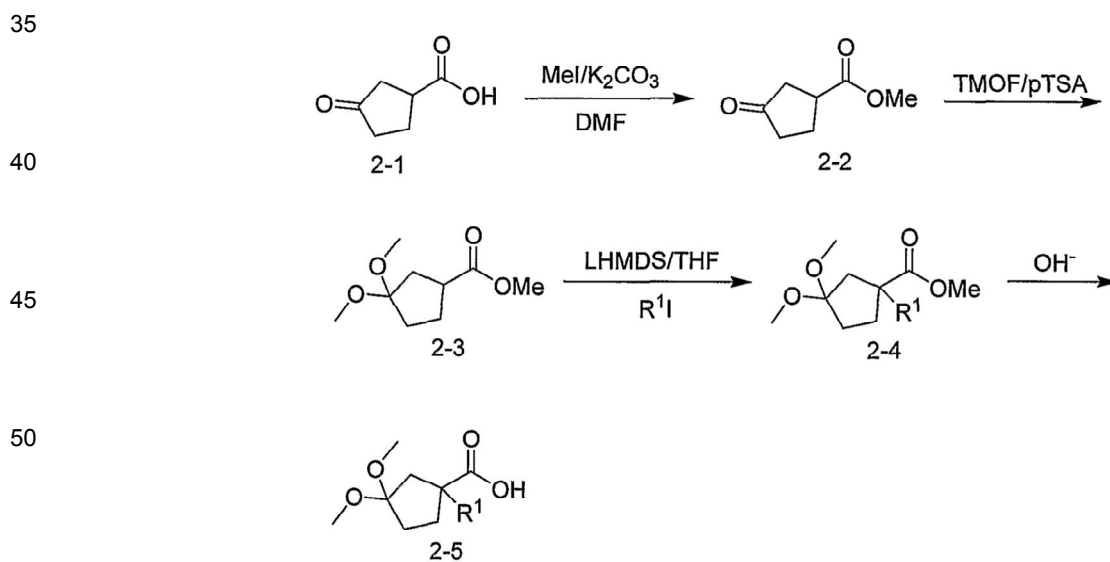
[0107] Los 3-ácidos aminopentanocarboxílicos de la fórmula 1-5 se pueden preparar usando el protocolo descrito en el esquema 1. El ácido carboxílico disponible comercialmente 1-1 se puede convertir en un éster tal como un éster de metilo por tratamiento con carbonato de yodometano/potasio en DMF. El éster resultante 1-2 se puede someter a una alquilación con un haluro tal como un yoduro de (R_1I) usando una base tal como hexametildisilazida de litio (LHMDS) para proporcionar el producto alquilado 1-3 como una mezcla de diastereoisómeros cis y trans (relación 4:1). El diastereoisómero trans menor puede ser removido por cristalización después de la hidrólisis del éster de un ácido. El ácido enantioméricamente puro resultante 1-4 se puede someter a una hidrogenación usando un catalizador tal como Pd-C para proporcionar el ácido carboxílico saturado 1-5.

Esquema 1



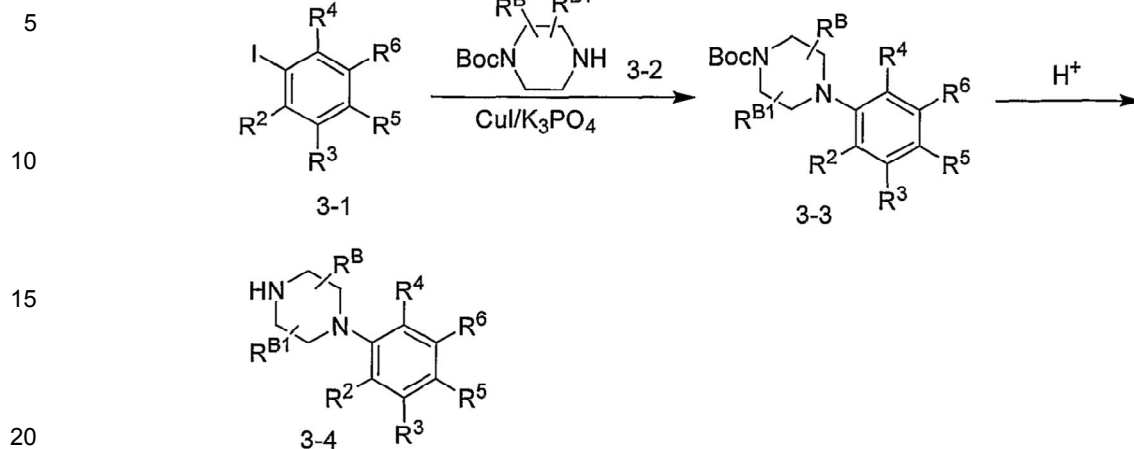
[0108] Los ácidos ciclopentanocarboxílico de fórmula 2-5 se pueden preparar usando los procedimientos descritos en el esquema 2. El 3-ácido oxociclopentanocarboxílico 2-1 disponible comercialmente se puede convertir en un éster tal como éster metílico. La cetona del éster 2-2 resultante puede ser protegido por tratamiento con ortoformiato de trimetilo en presencia de un catalizador ácido tal como ácido paratoluensulfónico. La alquilación del cetal resultante 2-3 con un yoduro de alquilo (R^1I) se puede realizar usando una base tal como LHMDS. La hidrólisis del éster alquilado 2-4 usando una base tal como LiOH, NaOH o KOH proporciona los ácidos carboxílicos de fórmula 2-5.

Esquema 2



[0109] Derivados de piperazina se pueden preparar usando los procedimientos descritos en el esquema 3. El acoplamiento de un derivado de piperazina de fórmula 3-2 con un derivado de yodobenceno de fórmula 3-1 utilizando yoduro de cobre (I) y fosfato de potasio da lugar al intermedio 3-3. La eliminación del grupo Boc usando un ácido tal como HCl en dioxano o TFA proporciona los derivados de piperazina de fórmula 3-4.

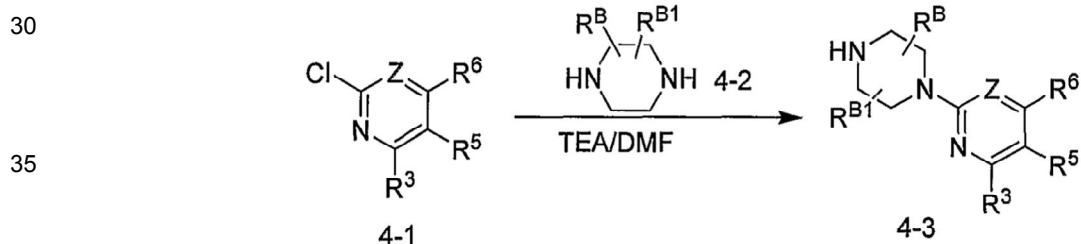
Esquema 3



[0110] Alternativamente, derivados de piperazina (fórmula 4-3) se pueden preparar por el desplazamiento de un derivado de 2-cloropiridina o 2-cloropirimidina de fórmula 4-1 con un derivado de piperazina de fórmula 4-2.

25

Esquema 4

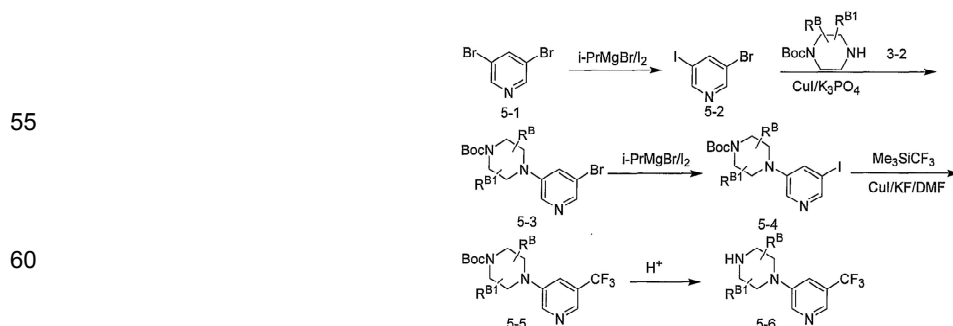


40 [0111] Alternativamente, los derivados de piperazina se pueden preparar usando una secuencia como se ilustra en el esquema 5. La 3,5-dibromopiridina 5-1 comercialmente disponible se puede convertir en 3-bromo-5-yodopiridina 5-2 por tratamiento con bromuro de solución 2 M y yodo. El acoplamiento del yodo resultante con un derivado de piperazina de fórmula 3-2 puede llevarse a cabo usando yoduro de cobre (I) y fosfato de potasio. Después de la conversión del bromo del intermedio 5-3 resultante a yodo usando bromuro de solución 2 M y yodo, el yodo puede ser desplazado con trifluorometilo, por tratamiento con $\text{Me}_3\text{SiCF}_3/\text{CuI}/\text{KF}/\text{DMF}$ para dar el derivado de trifluorometilpiridina de fórmula 5-5. La eliminación del Boc usando un ácido tal como HCl en dioxano o TFA produce los derivados de piperazina de fórmula 5-6.

45

50

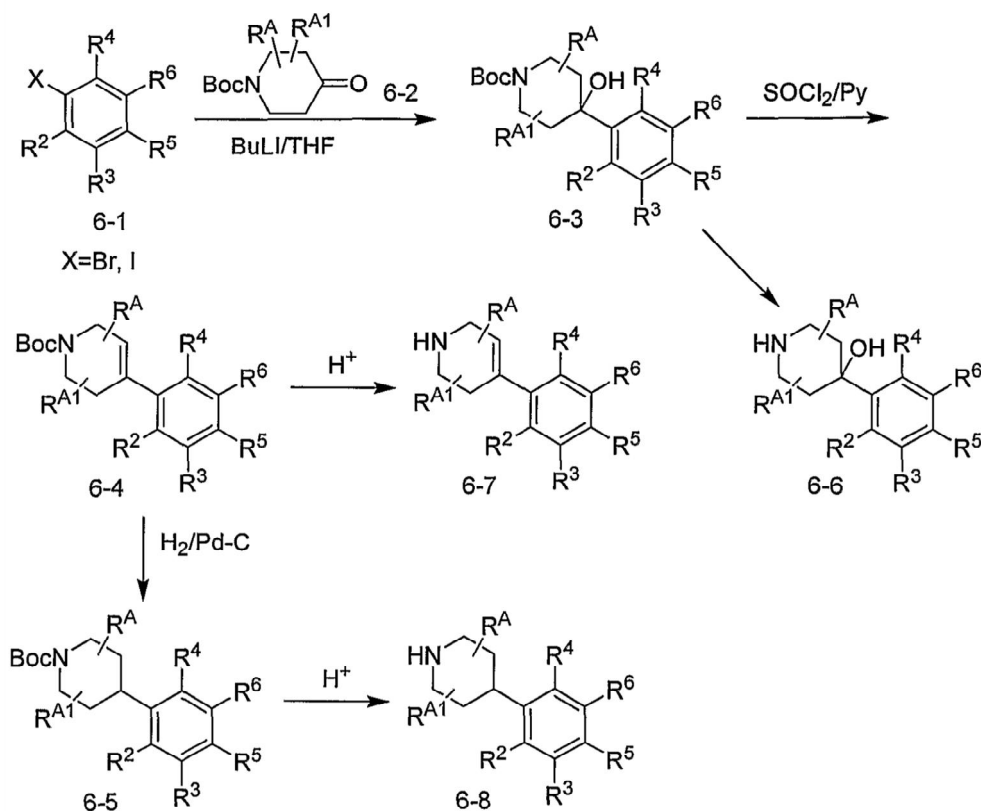
Esquema 5



65

[0112] Los derivados de piperidina o tetrahidropiridina se pueden sintetizar como se muestra en el esquema 6. La litiación de un derivado de bromuro o yodobenceno de fórmula 6-1 con un litio de alquilo tal como *n*-butilo-litio o *tert*-butilo-litio seguido de enfriamiento con un derivado de cetona de fórmula 6-2 proporciona el alcohol terciario de la fórmula 6-3. Después de la deshidratación utilizando un agente deshidratante tal como cloruro de tionilo/piridina, la olefina resultante 6-4 puede reducirse por hidrogenación usando un catalizador tal como Pd sobre carbono. El tratamiento de 6-3, 6-4 y 6-5 con un ácido tal como HCl en dioxano o TFA proporciona compuestos de las fórmulas 6-6, 6-7 y 6-8.

Esquema 6



[0113] Alternativamente, derivados de la piperidina o tetrahidropiridina se pueden sintetizar como se ilustra en el esquema 7. Un derivado de 2-cloropiridina o 2-cloropiridilidina de fórmula 4-1 disponible comercialmente se puede convertir en derivado de fórmula 7-1 de 2-bromopiridina por tratamiento con BrSiMe_3 . Usando procedimientos similares descritos en el esquema 6, los derivados de piperidina y tetrahidropiridina de fórmula 7-5 y 7-6 se pueden obtener de 7-1.

5

Esquema 7

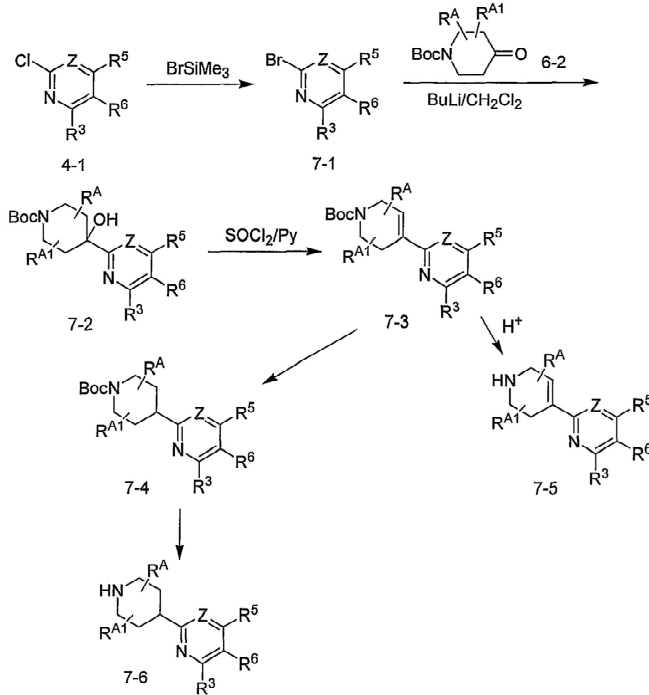
10

15

20

25

30



35

[0114] Alternativamente, derivados de la piperidina o tetrahidropiridina se pueden sintetizar como se indica en el esquema 8. 3-nitro-5-trifluorometilpiridina-2-ol puede obtenerse por nitración de la 5-trifluorometilpiridina-2-ol disponible comercialmente (8-1). Después de la conversión del grupo hidroxilo en 8-2 a cloro, el compuesto de cloro resultante 8-3 se somete a una hidrogenación usando un catalizador tal como Pd sobre carbono para dar 3-amino-5-trifluorometilpiridina 8-4. La diazotización de 8-4 usando NaNO_2/HBr en presencia de Cu(I)Br proporciona 3-bromo-5-trifluorometilpiridina 8-5. Siguiendo los procedimientos descritos en el esquema 6, 8-5 se pueden convertir en derivados de piperidina o tetrahidropiridina de fórmulas 8-9 y 8-10.

45

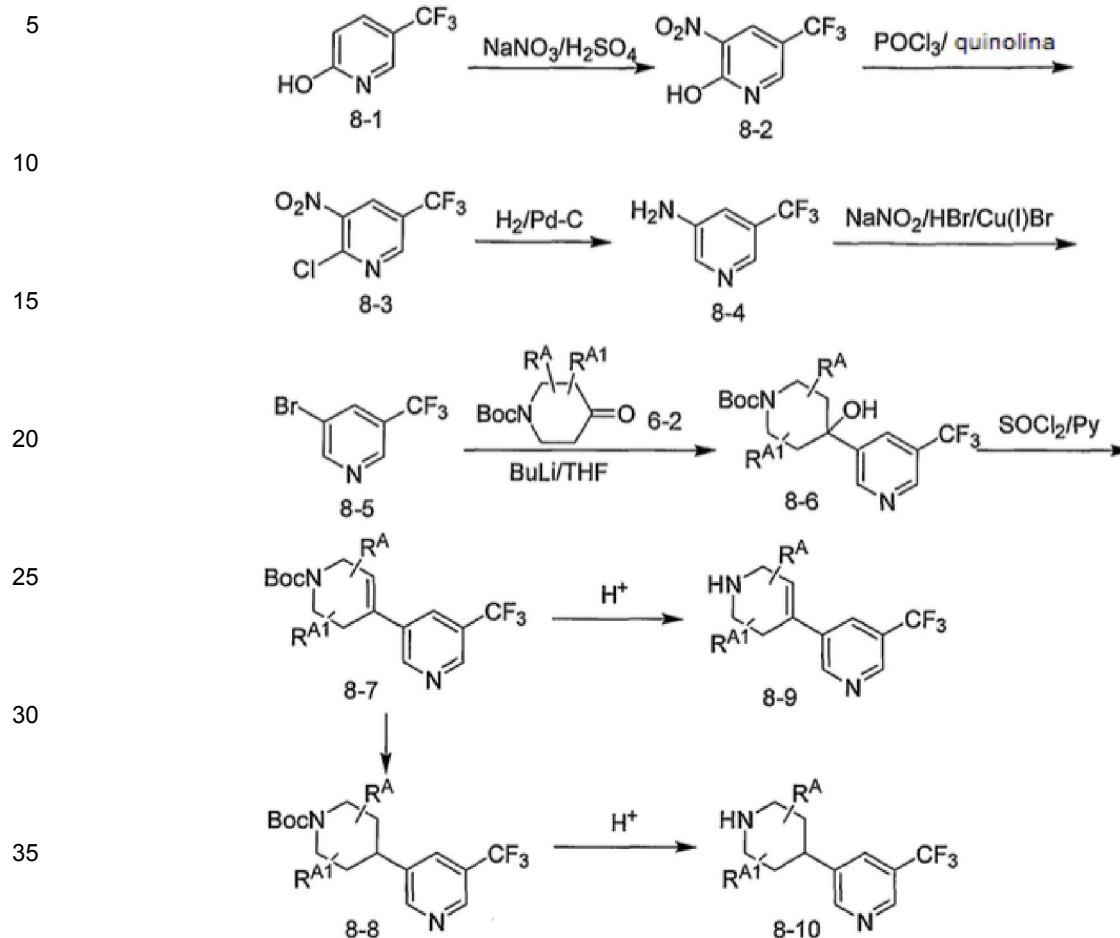
50

55

60

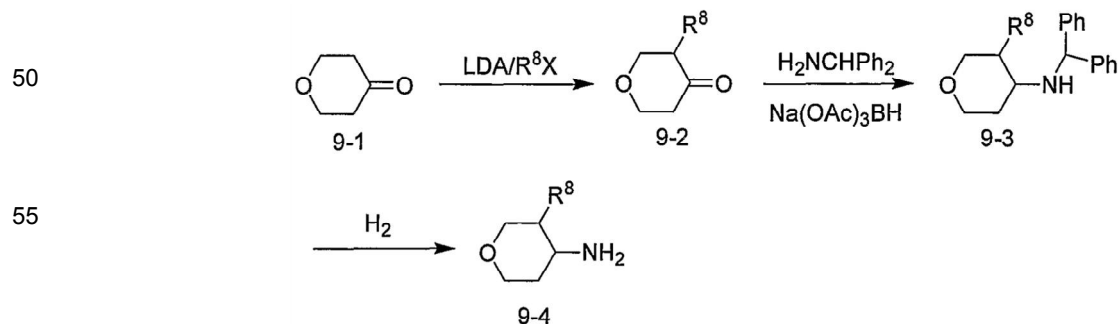
65

Esquema 8



[0115] Derivados de tetrahidropirano se pueden obtener como se detalla en el esquema 9 (donde R^8 es alquilo; X es halo). El tetrahidropiranonona disponible comercialmente 9-1 se puede alquilar con un haluro de alquilo usando una base tal como LDA para dar tetrahidropiranonona de fórmula 9-2. Cetona 9-2 se puede convertir en una amina de fórmula 9-3 por aminodifenilmetano usando un agente reductor tal como triacetoxiborohidruro de sodio seguido de hidrogenación usando un catalizador tal como hidróxido de paladio.

Esquema 9



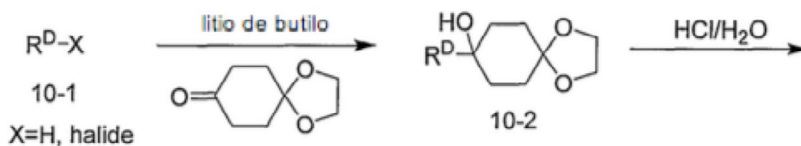
[0116] Derivados de ciclohexano de fórmula 10-6 pueden prepararse usando una secuencia representada en el esquema 10. Un heterociclilo 11-1 (R^D-X , en el que X es H o halo) se pueden litiar mediante tratamiento con litio de butilo y la anión resultante se puede inactivar con 1,4-ciclohexanona cetal mono-etileno para dar el alcohol 10-2. El tratamiento de 10-2 con un ácido acuoso tal como HCl en agua convierte el cetal en una cetona. La alquilación de la cetona resultante 10-3 mediante tratamiento con LDA seguido de inactivación con un haluro de alquilo tal como R^8

proporciona los derivados de ciclohexanona de fórmula 10-4. Los sustituyentes en el heterociclo pueden estar presentes antes de litiación o pueden introducirse por otra litiación antes de la conversión del acetal 10-2 a la cetona 10-3. La conversión de cetonas 10-4 a aminas de fórmula 10-6 puede lograrse como se describe en el esquema 9.

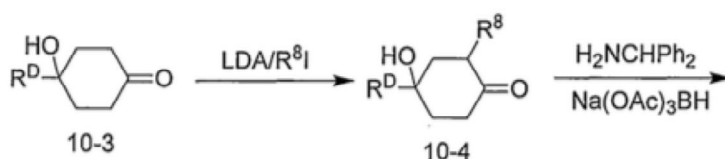
5

Esquema 10

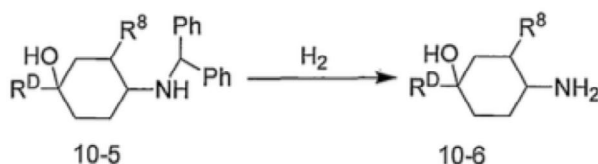
10



15



20



25

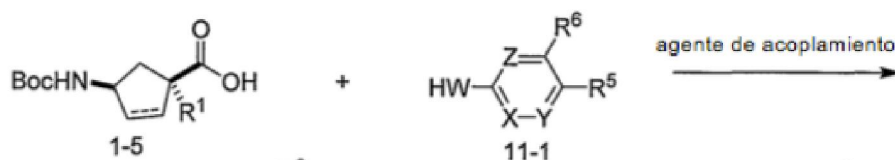
30

[0117] Los compuestos finales de fórmula I se pueden ensamblar utilizando el método descrito en el esquema 11. Un ácido carboxílico de fórmula 1-5 se puede condensar con una amina de fórmula 11-1 usando un agente de formación de amida estándar tal como BOP o PyBrop (agente de acoplamiento). Después de la eliminación del Boc usando un ácido tal como HCl o TFA, la amina resultante 11-3 se somete a una aminación reductora con una cetona de fórmula 11-4 usando un agente reductor tal como triacetoxiborohidruro de sodio para proporcionar los compuestos finales de fórmula 11-5.

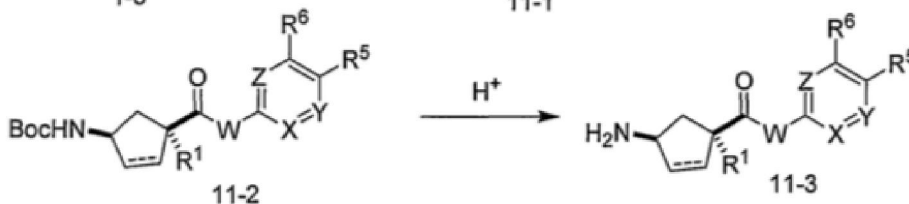
35

Esquema 11

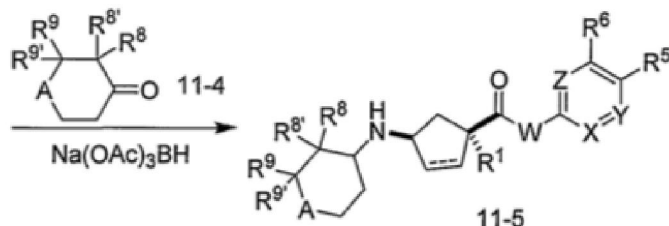
40



45



50



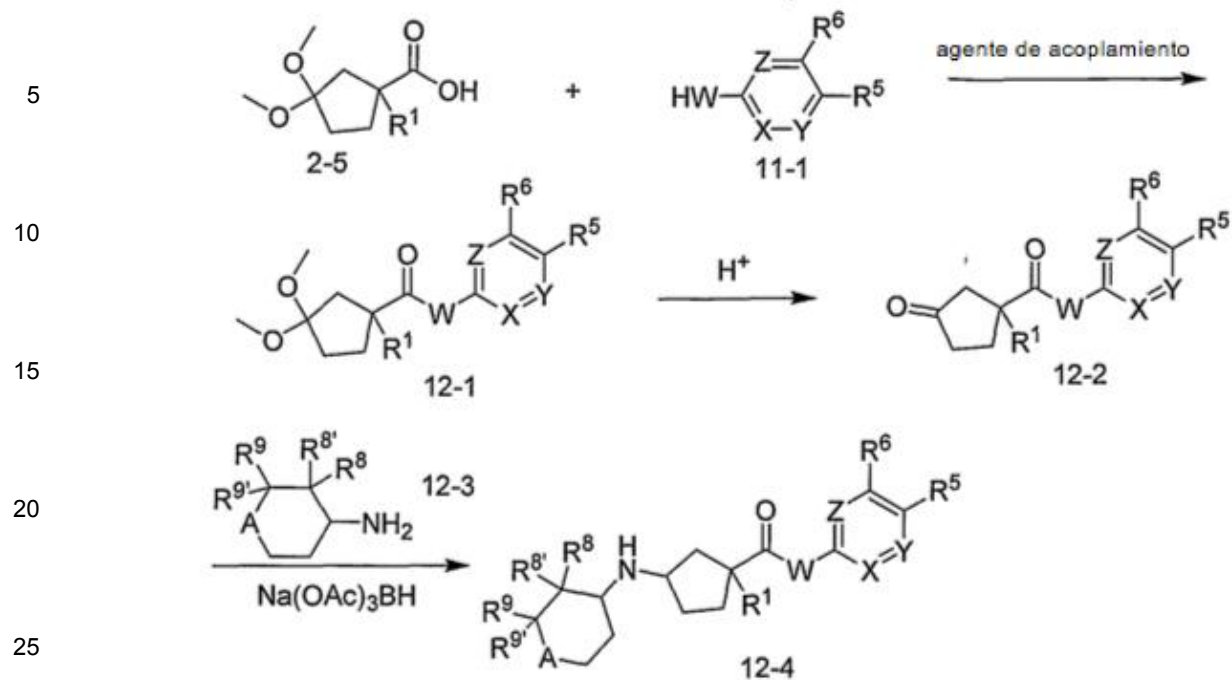
55

60

65

[0118] Alternativamente, los compuestos de la invención pueden ser ensamblados de acuerdo con el esquema 12. El acoplamiento de un ácido carboxílico de fórmula 2-5 con una amina de fórmula 11-1 mediante un método de formación de amida estándar produce la amida de fórmula 12-1. Después de la conversión del cetol en una cetona, usando un ácido acuoso, la aminación reductora de la cetona resultante 12-2 con una amina de fórmula 12-3 usando un agente reductor tal como triacetoxiborohidruro sódico proporciona compuestos de fórmula 12-4.

Esquema 12



Métodos

[0119] En algunas realizaciones, los compuestos de la invención pueden modular la actividad de uno o más receptores de quimioquinas. El término "modular" significa que se refiere a la capacidad de aumentar o disminuir la actividad de un receptor. De acuerdo con ello, los compuestos de la invención se pueden utilizar en métodos para modular un receptor de quimioquinas por contacto el receptor con uno cualquiera o más de los compuestos o composiciones descritas en este documento. En algunas realizaciones, los compuestos de la presente invención pueden actuar como inhibidores de los receptores de quimioquinas. En realizaciones adicionales, los compuestos de la invención se pueden usar para modular la actividad de un receptor de quimioquinas en un individuo en necesidad de modulación del receptor mediante la administración de una cantidad moduladora de un compuesto de Fórmula I.

[0120] Los receptores de quimioquinas a los que los presentes compuestos se unen y/o modulan incluyen cualquier receptor de quimioquinas. En algunas realizaciones, el receptor de quimioquinas pertenece a la familia CC de receptores de quimioquinas, incluyendo, por ejemplo, CCR1, CCR2, CCR3, CCR4, CCR5, CCR6, CCR7, CCR8 y CCR10. En algunas realizaciones, el receptor de quimioquinas es CCR2.

[0121] Los compuestos de la invención pueden ser selectivos. Por "selectivo" se entiende que un compuesto se una a o inhiba un receptor de quimioquinas con mayor afinidad o potencia, respectivamente, en comparación con al menos otro receptor de quimioquinas.

[0122] Los compuestos de la invención pueden ser inhibidores selectivos o aglutinantes de CCR2, lo que significa que los compuestos de la invención pueden unirse a o inhibir CCR2 con mayor afinidad o potencia, respectivamente, que por otro receptor de quimioquina tal como al menos uno de CCR1, CCR3, CCR4, CCR5, CCR6, CCR7, CCR8 y CCR10. En algunas realizaciones, los compuestos de la invención tienen selectividad de unión o inhibición de CCR2 sobre CCR5. En algunas realizaciones, los compuestos de la invención tienen selectividad de unión o inhibición de CCR2 sobre CCR1. En algunas realizaciones, los compuestos de la invención tienen selectividad de unión o inhibición de CCR2 sobre cualquier otra CCR. La selectividad puede ser al menos aproximadamente 10 veces, al menos aproximadamente 20 veces, al menos aproximadamente 50 veces, al menos aproximadamente 100 veces, al menos aproximadamente 200 veces, al menos aproximadamente 500 veces o al menos aproximadamente 1000 veces. La afinidad de unión y la potencia inhibidora puede medirse de acuerdo con métodos de rutina en la técnica, tales como de acuerdo con los ensayos proporcionados en este documento.

[0123] La presente invención proporciona además un compuesto de la presente invención, o una composición

farmacéutica del mismo, para su uso en métodos de tratamiento de una enfermedad o trastorno asociado al receptor de quimioquinas en un individuo (por ejemplo, paciente) mediante la administración al individuo que necesita de tal tratamiento de una cantidad terapéuticamente eficaz o dosis de dicho compuesto o dicha composición farmacéutica del mismo. Una enfermedad asociada al receptor de quimioquinas puede incluir cualquier enfermedad, trastorno o afección que está directa o indirectamente ligada a la expresión o actividad de la quimioquina o receptor de quimioquinas. Una enfermedad asociada al receptor de quimioquinas o de quimioquinas también puede incluir cualquier enfermedad, trastorno o afección que se puede prevenir, mejorar, o curarse mediante la modulación de la actividad del receptor de quimioquinas.

[0124] Los ejemplos de quimioquinas o receptores de quimioquinas asociadas a enfermedades, trastornos y condiciones incluyen la inflamación y enfermedades inflamatorias, enfermedades metabólicas, trastornos del sistema inmune y cáncer. En algunas realizaciones, la enfermedad asociada al receptor de quimioquinas es una infección viral tal como la infección por VIH. Los ejemplos de enfermedades inflamatorias incluyen enfermedades que tienen un componente inflamatorio tales como el asma, rinitis alérgica perenne y estacional, sinusitis, conjuntivitis, degeneración macular relacionada con la edad, alergia alimentaria, envenenamiento escombroide, psoriasis, urticaria, prurito, eczema, enfermedad inflamatoria del intestino, enfermedad trombótica, otitis media, la cirrosis hepática, enfermedad cardíaca, enfermedad de Alzheimer, sepsis, restenosis, aterosclerosis, diabetes de tipo II, síndrome metabólico, esclerosis múltiple, enfermedad de Crohn, colitis ulcerosa, enfermedades de hipersensibilidad pulmonar, fibrosis pulmonar inducida por fármacos, enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC), artritis reumatoide, nefritis, colitis ulcerosa, dermatitis atópica, accidente cerebrovascular, lesión nerviosa aguda, sarcoidosis, hepatitis, endometriosis, dolor neuropático, neumonitis por hipersensibilidad, neumonías eosinofílicas, hipersensibilidad de tipo retardado, enfermedad pulmonar intersticial (ILD) (por ejemplo, fibrosis pulmonar idiopática, o ILD asociada con artritis reumatoide, lupus eritematoso sistémico, espondilitis anquilosante, esclerosis sistémica, síndrome de Sjogren, polimiositis o dermatomiositis) y similares. Los ejemplos de trastornos del sistema inmune incluyen la artritis reumatoide, artritis psoriásica, lupus eritematoso sistémico, miastenia grave, diabetes de inicio juvenil; glomerulonefritis, tiroiditis autoinmune, rechazo de trasplante de órganos incluyendo el rechazo de aloinjertos y enfermedad de injerto contra huésped. Los ejemplos de cánceres incluyen cánceres tales como cáncer de mama, cáncer de ovario, mieloma múltiple y similares que se caracteriza por la infiltración de macrófagos (por ejemplo, macrófagos asociados a tumores, TAM) en tumores o tejidos enfermos.

[0125] Tal como se utiliza aquí, el término "poner en contacto" se refiere a la relación de las fracciones indicadas en un sistema *in vitro* o un sistema *in vivo*. Por ejemplo, "poner en contacto" el receptor de quimioquinas con un compuesto de la invención incluye la administración de un compuesto de la presente invención a un individuo o paciente, tal como un humano, que tiene un receptor de quimioquinas, así como, por ejemplo, la introducción de un compuesto de la invención en una muestra que contiene una preparación celular o purificada que contiene el receptor de quimioquinas.

[0126] Tal como se utiliza aquí, el término "individuo" o "paciente", se usa indistintamente, se refiere a cualquier animal, incluyendo mamíferos, preferentemente ratones, ratas, otros roedores, conejos, perros, gatos, cerdos, vacas, ovejas, caballos, o primates, y más preferiblemente seres humanos.

[0127] Tal como se utiliza aquí, la expresión "cantidad terapéuticamente eficaz" se refiere a la cantidad de compuesto activo o agente farmacéutico que provoca una respuesta biológica o medicinal que se considera significativo en un tejido, sistema, animal, individuo o humano por un investigador, veterinario, doctor en medicina u otro clínico, que incluye uno o más de los siguientes:

- (1) prevenir la enfermedad; por ejemplo, la prevención de una enfermedad, afección o trastorno en un individuo que puede estar predispuesto a la enfermedad, condición o trastorno pero que aún no experimenta o muestra la patología o sintomatología de la enfermedad (ejemplos no limitantes son la prevención de enfermedades pulmonares por hipersensibilidad, fibrosis pulmonar inducida por fármacos, enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC), enfermedad de injerto contra huésped y/o rechazo del aloinjerto después del trasplante, la infección viral, resistencia a la insulina, aterosclerosis, o la prevención de reacciones alérgicas tales como dermatitis atópica, hipersensibilidad de tipo retardado, o rinitis alérgica estacional o perenne);
- (2) inhibir la enfermedad y su progresión; por ejemplo, inhibir una enfermedad, condición o trastorno en un individuo que está experimentando o mostrando la patología o sintomatología de la enfermedad, condición o trastorno (es decir, detener desarrollo ulterior de la patología y/o sintomatología), tales como la inhibición de la respuesta inflamatoria o autoinmune en las enfermedades de hipersensibilidad pulmonar, fibrosis pulmonar inducida por fármacos, enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC), artritis reumatoide, lupus o psoriasis, o inhibición de la progresión de las placas ateroscleróticas, la enfermedad de Alzheimer, la degeneración macular o la progresión de la resistencia a la insulina a un estado diabético, o inhibir el crecimiento tumoral o la estabilización de la carga viral en el caso de una infección viral; y
- (3) mejorar la enfermedad; por ejemplo, mejorar una enfermedad, condición o trastorno en un individuo que está experimentando o mostrando la patología o sintomatología de la enfermedad, condición o trastorno (es decir,

revirtiendo la patología y/o sintomatología), tales como la disminución de la respuesta autoinmune en las enfermedades pulmonares de hipersensibilidad, fibrosis pulmonar inducida por fármacos, enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC), artritis reumatoide, lupus o psoriasis, o la reducción de un tumor asociado con el cáncer o la reducción de la carga viral en el caso de una infección viral.

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

[0128] Uno o más agentes farmacéuticos adicionales tales como, por ejemplo, agentes anti-virales, anticuerpos, agentes antiinflamatorios, secretagogos de la insulina y sensibilizadores, de lípidos en suero y los agentes de modulación de portador de lípidos, y/o inmunosupresores puede utilizarse en combinación con los compuestos de la presente invención para el tratamiento de receptores de quimioquinas asociadas a enfermedades, trastornos o condiciones. Los agentes se pueden combinar con los presentes compuestos en una forma de dosificación única o continua, o los agentes se pueden administrar simultáneamente o secuencialmente como formas de dosificación separadas.

[0129] Los agentes antivirales adecuados contemplados para uso en combinación con los compuestos de la presente invención pueden comprender inhibidores de transcriptasa inversa de nucleósidos y nucleótidos (NRTI), inhibidores de transcriptasa inversa no nucleósidos (NNRTI), inhibidores de la proteasa, inhibidores de la entrada, inhibidores de la fusión, inhibidores de maduración y otros medicamentos antivirales.

[0130] NRTI ejemplares adecuados incluyen zidovudina (AZT); didanosina (ddl); zalcitabina (ddC); estavudina (d4T); lamivudina (3TC); abacavir (1592U89); dipivoxilo adefovir [bis (POM)-PMEA]; lobucavir (BMS-180194); BCH-10652; emitricitabina [(-)-FTC]; beta-L-FD4 (también llamado beta-L-D4C y nombrado beta-L-2',3'-dicleoxi-5-fluoro-citideno); DAPD, ((-)-beta-D-2,6, dioxolano diamino-purina); y lodenosina (FddA).

[0131] Los NNRTI adecuados típicos incluyen nevirapina (BI-RG-587); delaviradina (BHAP, U-90152); efavirenz (DMP-266); PNU-142721; AG-1549; MKC-442 (1-(etoxi-metilo)-5-(1-metiletilo)-6-(fenilmetilo)-(2,4(1H,3H)-pirimidinadiona); y (+)-calanolida A (NSC-675451) y B.

[0132] Inhibidores de la proteasa apropiados típicos incluyen saquinavir (Ro 31-8959); ritonavir (ABT-538); indinavir (MK-639); nelfnavir (AG-1343); amprenavir (141W94); lasinavir (BMS-234475); DMP-450; BMS-2.322.623; ABT-378, AG-1 549.

[0133] Otros agentes antivirales incluyen hidroxiurea, ribavirina, IL-2, IL-12, pentafusida, enfuvirtida, C-34, ciclotriazadisulfonamida CADA, PA-457 y Yissum Proyecto N° 11607.

[0134] En algunas realizaciones, los agentes anti-inflamatorios o analgésicos contemplados para uso en combinación con los compuestos de la presente invención pueden comprender, por ejemplo, un agonista opiáceo, un inhibidor de lipoxigenasa, tal como un inhibidor de la 5-lipoxigenasa, un inhibidor de la ciclooxigenasa tal como un inhibidor de la ciclooxigenasa-2, un inhibidor de interleucina tal como un inhibidor de interleucina-1, un inhibidor de TNF tales como infliximab, etanercept o adalimumab un antagonista NNMA, un inhibidor de óxido nítrico o un inhibidor de la síntesis de óxido nítrico, una agente antiinflamatorio no esteroideo, o un agente antiinflamatorio supresor de citoquinas, por ejemplo, tal como acetaminofeno, aspirina, codeína, fentanilo, ibuprofeno, indometacina, ketodolac, morfina, naproxeno, fenacetina, piroxicam, analgésico esteroideo, sufentanilo, sunlindac, tenidap, y similares. Del mismo modo, los presentes compuestos pueden administrarse con un calmante del Dolor ; un potenciador tal como cafeína, un antagonista de H2, simeticona, aluminio o hidróxido de magnesio; un descongestionante como lafeniloefrina, fenilpropanolamina, pseudoefedrina, oximetazolina, epinefrina, nafazolina, xilometazolina, propilhexedrina, o levo-des-oxiefedrina; un antitussivo como la codeína, hidrocodona, caramifeno, carbetapentano o dexametorfano; un diurético; y una antihistamina sedante o no sedante.

[0135] En algunas realizaciones, los agentes farmacéuticos contemplados para uso en combinación con los compuestos de la presente invención pueden comprender pero no se limitan a (a) antagonistas VLA-4 tales como los descritos en los documentos US 5510332, WO95/15973, WO96/01644, WO96/06108, WO96/20216, WO96/229661, WO96/31206, WO96/4078, WO97/030941, WO97/022897 WO98/426567 WO98/53814, WO98/53817, WO98/538185, WO98/54207, y WO98/58902; (b) esteroides como beclometasona, metilpi-ednisolona, betametasona, prednisona, dexametasona e hidrocortisona; (c) inmunosupresores tales como ciclosporina, tacrolimus, rapamicina y otros inmunosupresores de tipo FK506; (d) antihistamínicos (antagonistas de la histamina-H1) tales como bromofeniramina, clorfeniramina, dexclorfeniramina, triprolidina, clemastina, difenhidramina, difenilpiralina, tripelenamina, hidroxizina, metildiazina, prometazina, trimeprazina, azatadina, ciproheptadina, antazolina, pirilamina de feniramina, astemizol, terfenadina, loratadina, cetirizina, fexofenadina, desearboetoxiloratadina, y similares; (e) anti-asmáticos no esteroideos, tales como terbutalina, metaproterenol, fenoterol, isoetaina, albuterol, bitolterol, pirbuterol, teofilina, cromolina sódica, atropina, bromuro de ipratropio, antagonistas de leucotrienos (por ejemplo, zafirlukast, montelukast, pranlukast, iralukast, pobilukast, SKB-106,203), inhibidores de la biosíntesis de leucotrienos (por ejemplo, zileuton, BAY-1005); (f) agentes antiinflamatorios no esteroideos (AINE) tales como derivados del ácido propiónico (por ejemplo, alminoprofeno, benoxaprofeno, ácido buclóxico, carprofeno, fenbufeno, fenoprofeno, fluprofeno, flurbiprofeno, ibuprofeno, indoprofeno, ketoprofeno, miroprofeno, naproxeno, oxaprozina, piroprofeno, pranoprofeno, suprofeno, ácido tiaprofénico, y tioapaprofeno), derivados del ácido acético (por ejemplo, indometacina, acernetacina, alclofenaco, clidanaco, diclofenaco,

fenclofenaco, ácido fenclórico, fentiazaco, furofenaco, ibufenaco, isoxepaco, oxpinaco, sulindaco, tiopinaco, tolmetina, zidometacina, y zomepirac), derivados del ácido fenánico (ácido flufenánico, ácido meclofenámico, ácido mefenámico, ácido niflúmico y ácido tolfenámico), derivados de ácido bifenilearboxílico (diflunisal y flufenisal), oxicams (isoxicam, piroxicam, sudoxicam y tenoxicam), salicilatos (ácido acetilo salicílico, sulfasalazina) y las pirazolonas (apazona, bezpiperilon, feprazona, mofebutazona, oxifenbutazona, fenilobutazona); (g) ciclooxigenasa-2 (COX-2); (h) inhibidores de fosfodiesterasa de tipo IV (PDE-IV); (i) otros antagonistas de los receptores de quimioquinas, especialmente CXCR-4, CCR1, CCR2, CCR3 y CCR5; (j) agentes para bajar el colesterol tales como inhibidores de reductasa HMG-CoA (lovastatina, sirivastatina y pravastatina, fluvastatina, atorvastatina y otras estatinas), secuestrantes (colestiramina y colestipol), ácido nicotínico, derivados del ácido fenofíbrico (gemfibrozil, clofibrat, fenofibrato y benzafibrato), y probucol; (k) agentes biológicos anti-inflamatorias tales como terapias anti-TNF, receptor anti-IL-1, anticuerpos CTLA-4Ig, anti-CD20, y anti-VLA4; (l) agentes anti-diabéticos tales como insulina, sulfonilureas, biguanidas (metformina), inhibidores de U.-glucosidasa (acarbose) y orlitazonas (troglitazona y pioglitazona); (m) las preparaciones de interferón beta (interferón beta-lo, interferón beta-1 P); (n) otros compuestos tales como ácidos aminosalicílicos, antimetabolitos tales como azatioprina y 6-mercaptopurina, y agentes quimioterapéuticos citotóxicos contra el cáncer. La relación en peso del compuesto de la presente invención al segundo ingrediente activo puede variar y dependerá de la dosis eficaz de cada ingrediente.

[0136] Por ejemplo, un antagonista de CCR2 puede utilizarse en combinación con un agente farmacéutico anti-inflamatorio en el tratamiento de la inflamación, enfermedad metabólica, enfermedad autoinmune, cáncer o la infección viral para mejorar la respuesta de tratamiento en comparación con la respuesta al agente terapéutico solo, sin exacerbación de sus efectos tóxicos. Los efectos aditivos o sinérgicos son resultados deseables de la combinación de un antagonista de CCR2 de la presente invención con un agente adicional.

Formulaciones farmacéuticas y formas de dosificación

[0137] Cuando se emplean como productos farmacéuticos, los compuestos de Fórmula I se pueden administrar en forma de composiciones farmacéuticas. Estas composiciones se pueden preparar de una manera bien conocida en la técnica farmacéutica, y se pueden administrar por una variedad de rutas, dependiendo de si se desea un tratamiento local o sistémico y del área a tratar. La administración puede ser tópica (incluyendo oftálmica y a las membranas mucosas incluyendo administración intranasal, vaginal y rectal), pulmonar (por ejemplo, por inhalación o insuflación de polvos o aerosoles, incluyendo por nebulizador; intratraqueal, intranasal, epidérmica y transdérmica), oral o parenteral. La administración parenteral incluye la administración intravenosa, intraarterial, subcutánea, intramuscular intraperitoneal o inyección o infusión; o intracraneal, por ejemplo, del ventrículo intratecal o intra administración. La administración parenteral puede ser en forma de una sola dosis de bolo, o puede ser, por ejemplo, por una bomba de perfusión continua. Las composiciones farmacéuticas y formulaciones para la administración tópica pueden incluir parches transdérmicos, pomadas, lociones, cremas, geles, gotas, supositorios, pulverizaciones, líquidos y polvos. Los vehículos farmacéuticos convencionales, bases acuosas, en polvo u oleosas, espesantes y similares pueden ser necesarios o deseables. Condones recubiertos, guantes y similares también pueden ser útiles.

[0138] Esta invención también incluye composiciones farmacéuticas que contienen, como ingrediente activo, uno o más de los compuestos de la fórmula I anterior en combinación con uno o más portadores farmacéuticamente aceptables. Al hacer las composiciones de la invención, el ingrediente activo se mezcla típicamente con un excipiente, se diluye mediante un excipiente o se encierra dentro de un portador en la forma de, por ejemplo, una cápsula, bolsita, papel, u otro recipiente. Cuando el excipiente sirve como diluyente, puede ser un material sólido, semi-sólido, o líquido, que actúa como un vehículo, portador o medio para el ingrediente activo. Por lo tanto, las composiciones pueden estar en forma de comprimidos, píldoras, polvos, pastillas, sobres, sellos, elixires, suspensiones, emulsiones, soluciones, jarabes, aerosoles (como un sólido o en un medio líquido), ungüentos que contienen, por ejemplo, hasta 10% en peso del compuesto activo, cápsulas de gelatina blanda y dura, supositorios, soluciones inyectables estériles, y polvos envasados estériles.

[0139] En la preparación de una formulación, el compuesto activo se puede moler para proporcionar el tamaño de partícula apropiado antes de combinarlo con los otros ingredientes. Si el compuesto activo es sustancialmente insoluble, puede molerse hasta un tamaño de partícula de menos de malla 200. Si el compuesto activo es sustancialmente soluble en agua, el tamaño de partícula se puede ajustar mediante molienda para proporcionar una distribución sustancialmente uniforme en la formulación, por ejemplo aproximadamente malla 40.

[0140] Algunos ejemplos de excipientes adecuados incluyen lactosa, dextrosa, sacarosa, sorbitol, manitol, almidones, goma arábiga, fosfato de calcio, alginatos, tragacanto, gelatina, silicato de calcio, celulosa microcristalina, polivinilpirrolidona, celulosa, agua, jarabe, y metilcelulosa. Las formulaciones pueden incluir adicionalmente: agentes lubricantes tales como talco, estearato de magnesio, y aceite mineral; agentes humectantes; emulsionantes y agentes de suspensión; agentes tales como metilo y propilhidroxi-benzoatos de conservación; agentes edulcorantes; y agentes aromatizantes. Las composiciones de la invención se pueden formular de modo que proporcionen una liberación rápida, sostenida o retardada del ingrediente activo tras la administración al paciente empleando procedimientos conocidos en la técnica.

5 [0141] Las composiciones se pueden formular en una forma de dosificación unitaria, conteniendo cada dosis de aproximadamente 5 a aproximadamente 1000 mg (1 g), más habitualmente de aproximadamente 100 a aproximadamente 500 mg, del ingrediente activo. El término "formas de dosificación unitaria" se refiere a unidades físicamente discretas adecuadas como dosis unitarias para sujetos humanos y otros mamíferos, conteniendo cada unidad una cantidad predeterminada de material activo calculada para producir el efecto terapéutico deseado, en asociación con un excipiente farmacéutico adecuado.

10 [0142] En algunas realizaciones, los compuestos o composiciones de la invención contienen de aproximadamente 5 a aproximadamente 50 mg del ingrediente activo. Un experto en la técnica apreciará que este encarna compuestos o composiciones que contienen de aproximadamente 5 a aproximadamente 10, de aproximadamente 10 a aproximadamente 15, de aproximadamente 15 a aproximadamente 20, de aproximadamente 20 a aproximadamente 25, de aproximadamente 25 a aproximadamente 30, de aproximadamente 30 a aproximadamente 35, de aproximadamente 35 a aproximadamente 40, de aproximadamente 40 a aproximadamente 45, o de aproximadamente 45 a aproximadamente 50 mg del ingrediente activo.

15 [0143] En algunas realizaciones, los compuestos o composiciones de la invención contienen de aproximadamente 50 a aproximadamente 500 mg del ingrediente activo. Un experto en la técnica apreciará que este encarna compuestos o composiciones que contienen de aproximadamente 50 a aproximadamente 75, de aproximadamente 75 a aproximadamente 100, de aproximadamente 100 a aproximadamente 125, de aproximadamente 125 a aproximadamente 150, de aproximadamente 150 a aproximadamente 175, de aproximadamente 175 a aproximadamente 200, de aproximadamente 200 a aproximadamente 225, de aproximadamente 225 a aproximadamente 250, de aproximadamente 250 a aproximadamente 275, de aproximadamente 275 a aproximadamente 300, de aproximadamente 300 a aproximadamente 325, de aproximadamente 325 a aproximadamente 350, de aproximadamente 350 a aproximadamente 375, de aproximadamente 375 a aproximadamente 400, de aproximadamente 400 a aproximadamente 425, de aproximadamente 425 a aproximadamente 450, de aproximadamente 450 a aproximadamente 475, o de aproximadamente 475 a aproximadamente 500 mg del ingrediente activo.

20 [0144] En algunas realizaciones, los compuestos o composiciones de la invención contienen de aproximadamente 500 a aproximadamente 1000 mg del ingrediente activo. Un experto en la técnica apreciará que este encarna compuestos o composiciones que contienen de aproximadamente 500 a aproximadamente 550, de aproximadamente 550 a aproximadamente 600, de aproximadamente 600 a aproximadamente 650, de aproximadamente 650 a aproximadamente 700, de aproximadamente 700 a aproximadamente 750, de aproximadamente 750 a aproximadamente 800, de aproximadamente 800 a aproximadamente 850, de aproximadamente 850 a aproximadamente 900, de aproximadamente 900 a aproximadamente 950, o de aproximadamente 950 a aproximadamente 1000 mg del ingrediente activo.

25 [0145] El compuesto activo puede ser eficaz en un amplio intervalo de dosificación y se administra generalmente en una cantidad farmacéuticamente eficaz. Se entenderá, sin embargo, que la cantidad de compuesto realmente administrada será normalmente determinada por un médico, según las circunstancias relevantes, incluyendo la afección a tratar, la vía de administración elegida, el compuesto real administrado, la edad, peso y la respuesta del paciente individual, la severidad de los síntomas del paciente, y similares.

30 [0146] Para preparar composiciones sólidas tales como comprimidos, el ingrediente activo principal se mezcla con un excipiente farmacéutico para formar una composición de preformulación sólida que contiene una mezcla homogénea de un compuesto de la presente invención. Cuando se hace referencia a estas composiciones de preformulación como homogéneas, el ingrediente activo normalmente se dispersa uniformemente por toda la composición de manera que la composición puede subdividirse fácilmente en formas de dosificación unitarias igualmente eficaces tales como comprimidos, píldoras y cápsulas. Esta preformulación sólida se subdivide después en formas de dosificación unitarias del tipo descrito anteriormente que contienen de, por ejemplo, 0,1 a aproximadamente 1000 mg del ingrediente activo de la presente invención.

35 [0147] Los comprimidos o píldoras de la presente invención pueden recubrirse o componerse de otra manera para proporcionar una forma de dosificación que proporcione la ventaja de una acción prolongada. Por ejemplo, el comprimido o píldora puede comprender una dosificación interna y un componente de dosificación externo, estando este último en forma de una envoltura sobre el primero. Los dos componentes pueden estar separados por una capa entérica que sirve para resistir la desintegración en el estómago y permitir que el componente interno pase intacto al duodeno o que se retrase su liberación. Una variedad de materiales se puede utilizar para tales capas entéricas o recubrimientos, incluyendo dichos materiales una serie de ácidos poliméricos y mezclas de ácidos poliméricos con materiales tales como goma laca, alcohol cetílico y acetato de celulosa.

40 [0148] Las formas líquidas en las que los compuestos y composiciones de la presente invención se pueden incorporar para administración oral o por inyección incluyen soluciones acuosas, jarabes adecuadamente aromatizados, suspensiones acuosas u oleosas, y emulsiones aromatizadas con aceites comestibles tales como aceite de semilla de algodón, aceite de sésamo, aceite de coco, o aceite de cacahuete, así como elixires y vehículos farmacéuticos similares.

[0149] Las composiciones para inhalación o insuflación incluyen soluciones y suspensiones en disolventes farmacéuticamente aceptables, acuosos o orgánicos, o mezclas de los mismos, y polvos. Las composiciones líquidas o sólidas pueden contener excipientes farmacéuticamente aceptables adecuados como se describe supra. En algunas realizaciones, las composiciones se administran por vía respiratoria oral o nasal para un efecto local o sistémico. Las composiciones se pueden nebulizar mediante el uso de gases inertes. Las soluciones nebulizadas pueden ser inhaladas directamente del dispositivo de nebulización o el dispositivo de nebulización se puede unir a una tienda de máscaras de cara, o máquina de respiración para curar o al menos detener parcialmente los síntomas de la enfermedad y sus complicaciones. Las dosis eficaces dependerán de la condición de la enfermedad que se está tratando, así como por el juicio del médico a cargo dependiendo de factores tales como la gravedad de la enfermedad, la edad, peso y estado general del paciente, y similares.

[0150] La cantidad de compuesto o composición administrada a un paciente variará dependiendo de lo que está siendo administrado, el propósito de la administración, tal como profilaxis o terapia, el estado del paciente, la forma de administración, y similares. En aplicaciones terapéuticas, las composiciones se pueden administrar a un paciente que ya padece una enfermedad en una cantidad suficiente para curar o al menos detener parcialmente los síntomas de la enfermedad y sus complicaciones. Las dosis eficaces dependerán de la condición de la enfermedad que se está tratando, así como por el juicio del médico a cargo dependiendo de factores tales como la gravedad de la enfermedad, la edad, peso y estado general del paciente, y similares.

[0151] Las composiciones administradas a un paciente pueden estar en la forma de composiciones farmacéuticas descritas anteriormente. Estas composiciones se pueden esterilizar mediante técnicas de esterilización convencionales, o pueden filtrarse de forma estéril. Las soluciones acuosas se pueden envasar para su uso tal como está, o de forma liofilizada, la preparación liofilizada siendo combinada con un vehículo acuoso estéril antes de la administración. El pH, de las preparaciones de compuesto típicamente estará entre 3 y 11, más preferiblemente de 5 a 9 y lo más preferiblemente de 7 a 8. Se entenderá que el uso de ciertos de los excipientes, vehículos o estabilizadores anteriores tendrá como resultado la formación de sales farmacéuticas.

[0152] La dosis terapéutica de los compuestos de la presente invención puede variar de acuerdo con, por ejemplo, el uso particular para el que se hace el tratamiento, la manera de administración del compuesto, la salud y el estado del paciente, y el juicio del médico que prescribe. La proporción o concentración de un compuesto de la invención en una composición farmacéutica puede variar dependiendo de un número de factores que incluyen la dosificación, características químicas (por ejemplo, hidrofobicidad) y la vía de administración. Por ejemplo, los compuestos de la invención se pueden proporcionar en una solución tampón fisiológica acuosa que contiene aproximadamente 0,1 a aproximadamente 10% w/v del compuesto para la administración parenteral. Algunos intervalos de dosis típicos son de aproximadamente 1 µg/kg a aproximadamente 1 g/kg de peso corporal por día. En algunas realizaciones, el intervalo de dosis es de aproximadamente 0,01 mg/kg a aproximadamente 100 mg/kg de peso corporal por día. La dosis es probable que dependa de variables tales como el tipo y grado de progresión de la enfermedad o trastorno, el estado de salud general del paciente particular, la eficacia biológica relativa del compuesto seleccionado, la formulación del excipiente, y su vía de administración. Las dosis eficaces pueden extrapolarse a partir de curvas de dosis-respuesta derivadas de sistemas *in vitro* de prueba de modelo o de animales.

[0153] Los compuestos de la invención también pueden formularse en combinación con uno o más ingredientes activos adicionales que pueden incluir cualquier agente farmacéutico tales como anticuerpos, inmunosupresores, agentes antiinflamatorios, quimioterapéuticos, agentes reductores de lípidos, agentes elevadores de HDL, insulina secretagogos o sensibilizantes, fármacos utilizados para el tratamiento de la artritis reumatoide y similares.

Artritis reumatoide (AR) Régimen de tratamiento

[0154] La artritis reumatoide (AR) de los pacientes tratados agresivamente, con agentes modificadores de la enfermedad (metotrexato, antipalúdicos, oro, penicilamina, sulfasalazina, dapsona, leflunamida o productos biológicos), pueden alcanzar diversos grados de control de enfermedades, incluyendo remisiones completas. Estas respuestas clínicas se asocian con una mejoría en las puntuaciones estandarizadas de actividad de la enfermedad, específicamente los criterios de la ACR, que incluye: dolor, función, número de articulaciones sensibles, el número de articulaciones inflamadas, evaluación global del paciente, evaluación global del médico, las medidas de laboratorio de inflamación (PCR y ESR), y la evaluación radiológica del daño estructural articular. Los medicamentos actuales modificadores de la enfermedad (FARME) requieren de la administración continuada para mantener un beneficio óptimo. La administración crónica de estos agentes se asocia con una toxicidad significativa y la defensa del huésped comprometido. Además, los pacientes a menudo se vuelven refractarios a una terapia particular y requieren de un régimen alternativo. Por estas razones, una novela, una terapia eficaz que permite la retirada de FARME estándar sería un avance clínicamente importante.

[0155] Los pacientes con respuesta significativa a las terapias anti-TNF (infiximab, etanercept, adalimumab), terapia de anti-IL-1 (Kinaret) u otros fármacos antirreumáticos modificadores de la enfermedad (FARME), incluyendo pero no limitado a metotrexato, ciclosporina, sales de oro, antimaláricos, penicilamina o leflunamide, que han alcanzado la remisión clínica de la enfermedad puede tratarse con una sustancia que inhibe la expresión y/o actividad de CCR2 incluyendo, por ejemplo, ácidos nucleicos (por ejemplo, antisentido o moléculas de ARNsi), proteínas (por ejemplo,

anticuerpos anti-CCR2), inhibidores de molécula pequeña (por ejemplo, los compuestos descritos en el presente documento y otros inhibidores de los receptores de quimiocinas conocidos en la técnica).

[0156] En algunas realizaciones, la sustancia que inhibe la expresión y/o actividad de CCR2 es un inhibidor de pequeña molécula de CCR2 (o antagonista). El antagonista de CCR2 puede dosificarse por vía oral una vez al día o una oferta a una dosis que no exceda de aproximadamente 500 mg al día. Los pacientes pueden ser retirados de o tienen una disminución de la dosis de su tratamiento actual y se mantendrían en el tratamiento con el antagonista de CCR2. El tratamiento de los pacientes con una combinación de antagonista de CCR2 y su terapia actual se puede realizar para, por ejemplo, aproximadamente uno a aproximadamente dos días, antes de suspender o reducir la dosis FARME y continuando en antagonista de CCR2.

[0157] Las ventajas de la sustitución de los FARME tradicionales con antagonistas de CCR2 son numerosas. FARME tradicionales tienen graves efectos acumulativos limitantes de la dosis secundaria, siendo los más comunes los daños al hígado, así como acciones inmunosupresivas. Se espera que el antagonismo CCR2 tengan un mejor perfil de seguridad a largo plazo y no tendrán pasivos inmunosupresores similares asociados con DMARDs tradicionales. Además, la vida media de los productos biológicos es típicamente días o semanas, que es un problema cuando se trata de reacciones adversas. Se espera que la vida media de un antagonista de CCR2 biodisponible por vía oral para ser del orden de horas por lo que el riesgo de exposición continua al fármaco después de un evento adverso es mínimo en comparación con los agentes biológicos. Además, los agentes biológicos corrientes (infliximab, etanercept, adalimumab, kinaret) se dan típicamente ya sea por vía intravenosa o subcutánea, lo que requiere de la administración del médico o autoinyección del paciente. Esto conduce a la posibilidad de reacción a la infusión o reacciones de sitio de inyección. Estos son evitables mediante un antagonista de CCR2 administrado por vía oral.

La diabetes y el régimen de tratamiento de resistencia a la insulina

[0158] La diabetes de tipo 2 es una de las principales causas de morbilidad y mortalidad en las sociedades occidentales. En la gran mayoría de los pacientes, la enfermedad se caracteriza por la disfunción de las células beta pancreática acompañada de resistencia a la insulina en el hígado y en los tejidos periféricos. Sobre la base de los mecanismos principales que están asociados con la enfermedad, dos clases generales de terapias orales están disponibles para tratar la diabetes de tipo 2: secretagogos de insulina (sulfonilureas, tales como gliburida) y sensibilizadores a la insulina (metformina y tiazolidindionas tales como rosiglitazona). La terapia de combinación que se ocupa de ambos mecanismos se ha demostrado que la gestión de los defectos metabólicos de esta enfermedad y en muchos casos puede mostrarse para mejorar la necesidad de la administración de insulina exógena. Sin embargo, con el tiempo, resistencia a la insulina a menudo progresa, dando lugar a la necesidad de seguir la administración de suplementos de insulina. Además, un estado prediabético, conocido como síndrome metabólico, se ha demostrado que se caracteriza por intolerancia a la glucosa, en particular en asociación con la obesidad. La mayoría de los pacientes que desarrollan diabetes de tipo 2 comienzan mediante el desarrollo de resistencia a la insulina, con variaciones de hiperglicemia que se producen cuando estos pacientes ya no pueden sostener el grado de hiperinsulinemia necesario para evitar la pérdida de la homeostasis de la glucosa. El comienzo del componente de resistencia a la insulina es altamente predictivo de la aparición de la enfermedad y se asocia con un aumento en el riesgo de desarrollar diabetes de tipo 2, hipertensión y enfermedad cardíaca coronaria.

[0159] Una de las correlaciones más fuertes de la intolerancia a la glucosa y de la progresión de un estado de resistencia a la insulina a la diabetes de tipo 2 es la presencia de obesidad central. La mayoría de los pacientes con diabetes de tipo 2 son obesos y la obesidad en sí se asocia con resistencia a la insulina. Está claro que la adiposidad central es un factor de riesgo importante para el desarrollo de la resistencia a la insulina que conduce a la diabetes de tipo 2, lo que sugiere que las señales procedentes de la grasa visceral contribuyen al desarrollo de la resistencia a la insulina y la progresión de la enfermedad. Además de los factores de proteínas secretadas, la obesidad induce una respuesta inflamatoria celular en la que los macrófagos derivados de médula ósea se acumulan en depósitos de tejido adiposo, convirtiéndose en los macrófagos del tejido adiposo. Los macrófagos del tejido adiposo se acumulan en el tejido adiposo en proporción a las medidas de adiposidad. Macrófagos tisulares infiltrantes son una fuente de muchas de las citoquinas inflamatorias que se han demostrado para inducir resistencia a la insulina en los adipocitos.

[0160] El tejido adiposo produce MCP-1 en proporción a la adiposidad, lo que sugiere que su actividad por la señalización a través CCR2 también podría desempeñar un papel importante en la acumulación de macrófagos en el tejido adiposo. No se sabe si la interacción MCP-1/CCR2 es directamente responsable de reclutamiento de monocitos en el tejido adiposo, si reduce el reclutamiento de macrófagos en el tejido adiposo de seres humanos conducirá directamente a la reducción de la producción de moléculas proinflamatorias y si la producción de moléculas proinflamatorias es directamente relacionada con la resistencia a la insulina.

[0161] Los pacientes que demuestran resistencia a la insulina, ya sea prediabética (normoglucémica) o diabética (hiperglucémica), podrían tratarse con una sustancia que inhibe la expresión y/o actividad de CCR2 incluyendo, por ejemplo, ácidos nucleicos (por ejemplo, antisentido o moléculas de ARNsi), proteínas (por ejemplo, anticuerpos anti-CCR2), inhibidores de molécula pequeña (por ejemplo, los compuestos descritos en el presente documento y otros inhibidores de los receptores de quimiocinas conocidos en la técnica). En algunas realizaciones, la sustancia que

inhibe la expresión y/o actividad de CCR2 es un inhibidor de pequeña molécula de CCR2 (o antagonista). El antagonista de CCR2 puede dosificarse por vía oral una vez al día o una oferta a una dosis que no exceda de aproximadamente 500 mg al día. Los pacientes pueden ser retirados de o experimentar una disminución de la dosis de su tratamiento actual y se mantendrían en el tratamiento con el antagonista de CCR2. Alternativamente tratamiento con antagonistas de CCR2 se puede utilizar para complementar su terapia actual para mejorar su eficacia o para prevenir la progresión a una mayor dependencia de la insulina.

[0162] Las ventajas de sustituir o complementar los agentes tradicionales con antagonistas de CCR2 son numerosas. Tales agentes pueden ser útiles, por ejemplo, para impedir la progresión de un estado prediabético resistente, insulina a un estado diabético. Tales agentes pueden reducir o reemplazar la necesidad de que el uso de sensibilizadores de insulina, con sus toxicidades concomitantes. Tales agentes también pueden reducir la necesidad de, o prolongar el periodo hasta que la administración de suplementos de insulina exógena se requiere.

Régimen de tratamiento de aterosclerosis

[0163] La aterosclerosis es una enfermedad caracterizada por la deposición de sustancias grasas en las paredes arteriales. La placa incluye dichos depósitos de sustancias grasas, colesterol, productos de desecho de las células, calcio y otras sustancias que se acumulan en la pared interna de una arteria. Las placas pueden crecer lo suficiente como para reducir significativamente el flujo de la sangre a través de una arteria. Sin embargo, el daño más significativo se produce cuando la placa se vuelve inestable y se rompe. Las placas que se rompan dan lugar a coagulación sanguínea que puede bloquear el flujo sanguíneo o desprenderse y viajar a otras partes del cuerpo. Si el coágulo bloquea un vaso sanguíneo que irriga el corazón, se produce un ataque al corazón. Si bloquea un vaso sanguíneo que alimenta el cerebro, se produce un derrame cerebral. La aterosclerosis es una enfermedad lenta y compleja que normalmente comienza en la infancia y, a menudo progresa a medida que las personas envejecen.

[0164] Un alto nivel de colesterol en la sangre es un factor de riesgo importante para la enfermedad cardíaca coronaria. Sobre la base de colesterol como una composición primaria de la placa, el avance de la formación de la placa se ha logrado por la reducción del colesterol circulante o por la elevación de las lipoproteínas de alta densidad de colesterol portadoras (HDL). El colesterol circulante se puede reducir, por ejemplo, mediante la inhibición de su síntesis en el hígado usando o mediante la reducción de la actualización de los alimentos. Tales medicamentos que actúan a través de estos mecanismos pueden incluir medicamentos que se utilizan para reducir los niveles altos de colesterol: absorbedores de ácidos biliares, inhibidores de la síntesis de lipoproteínas, inhibidores de la síntesis de colesterol y derivados del ácido fibríco. HDL circulante, además, puede ser elevado por la administración de, por ejemplo, probuchol o altas dosis de niacina. La terapia que se dirige a múltiples mecanismos se ha demostrado que retrasa la progresión de la enfermedad y la progresión a la ruptura de placa.

[0165] La aterosclerosis es normalmente acompañada de una respuesta inflamatoria celular en la que los macrófagos derivados de médula ósea se acumulan en estrías grasas a lo largo de la pared del vaso, convirtiéndose en células espumosas. Células de espuma son una fuente de muchas de las citoquinas inflamatorias que se han demostrado para inducir la progresión de la placa y de las enzimas que pueden promover la desestabilización de la placa. El tejido aterosclerótico también produce MCP-1, lo que sugiere que su actividad por la señalización a través de CCR2 también podría desempeñar un papel importante en la acumulación de macrófagos como en células espumosas en las placas. Ratones CCR2^{-/-} han demostrado tener macrófagos significativamente reducidos en estrías grasas generadas como resultado de la dieta alta en grasas o alteración genética en el metabolismo lipídico.

[0166] Los pacientes que muestran un alto nivel de circulación de colesterol, HDL bajo, o CRP circulantes elevados o presente con la placa pared del vaso mediante formación de imágenes, o cualquier otra evidencia de la presencia de la aterosclerosis podrían tratarse con una sustancia que inhibe la expresión y/o actividad de CCR2 incluyendo, por ejemplo, los ácidos nucleicos (por ejemplo, antisentido o moléculas de ARNsi), proteínas (por ejemplo, anticuerpos anti-CCR2), inhibidores de molécula pequeña (por ejemplo, los compuestos descritos en el presente documento y otros inhibidores de los receptores de quimiocinas conocidos en la técnica). En algunas realizaciones, la sustancia que inhibe la expresión y/o actividad de CCR2 es un inhibidor de molécula pequeña de CCR2 (o antagonista) tal como un compuesto de la invención. El antagonista de CCR2 puede dosificarse por vía oral una vez al día o una oferta a una dosis que no exceda de aproximadamente 500 mg al día. Los pacientes pueden ser retirados de o tienen una disminución de la dosis de su tratamiento actual y se mantendrían en el tratamiento con el antagonista de CCR2. Tratamiento con antagonistas de CCR2 Alternativamente se puede utilizar para complementar su terapia actual para mejorar su eficacia en, por ejemplo, prevención de la progresión de la placa, la estabilización de la placa que ya se ha formado o inducir regresión de la placa.

Ventajas de sustituir o complementar los agentes tradicionales con antagonistas de CCR2 son numerosas. Tales agentes pueden ser útiles, por ejemplo, para impedir la progresión de la placa a una Paso de inestabilidad con su riesgo asociado de rotura de la placa. Tales agentes pueden reducir o reemplazar la necesidad de la utilización de fármacos modificadores de colesterol o medicamentos de elevación de HDL, con sus toxicidades concomitantes, incluyendo, pero no limitado a, sofocos, daños en el hígado y daños musculares tales como miopatía. Tales agentes también pueden reducir la necesidad de, o prolongar el periodo hasta que se requiera cirugía para abrir la pared del vaso o hasta que se requiera el uso de anticoagulantes para limitar el daño debido a la posible ruptura de la placa.

Los compuestos marcados y métodos de ensayo

[0167] Otro aspecto de la presente invención se refiere a un colorante fluorescente, etiqueta de giro, metales pesados o compuestos radiomarcados de Fórmula I que serían útiles no sólo en formación de imágenes sino también en ensayos, tanto *in vitro* como *in vivo*, para localizar y cuantificar el receptor de quimioquinas en muestras de tejido, incluyendo el ser humano, y para identificar ligandos de receptores de quimioquinas por la unión de un compuesto marcado inhibición. En consecuencia, la presente invención incluye ensayos de receptores de quimioquinas que contienen dichos compuestos marcados.

[0168] La presente invención también incluye compuestos marcados isotópicamente de Fórmula I. Un compuesto "isotópico" o "radio-marcado" es un compuesto de la invención en el que uno o más átomos están reemplazados o sustituidos por un átomo que tiene una masa atómica o número másico diferente de la masa o número de masa atómica normalmente encontrada en la naturaleza (es decir, de origen natural). Radionucleidos adecuados que pueden incorporarse en compuestos de la presente invención incluyen, pero no se limitan a ^2H (también escrito como D de deuterio), ^3H (también escrito como T de tritio), ^{11}C , ^{13}C , ^{14}C , ^{13}N , ^{15}N , ^{15}O , ^{17}O , ^{18}O , ^{18}F , ^{35}S , ^{36}Cl , ^{82}Br , ^{75}Br , ^{76}Br , ^{77}Br , ^{123}I , ^{124}I , ^{125}I y ^{131}I . El radionucleido se incorpora en los compuestos radiomarcados instantáneos dependerá de la aplicación específica de ese compuesto radiomarcado. Por ejemplo, para etiquetado del receptor de quimioquinas *in vitro* y ensayos de competencia, los compuestos que incorporan ^3H , ^{14}C , ^{82}Br , ^{125}I , ^{131}I , ^{35}S o generalmente serán los más útiles. Para las aplicaciones de radio-imagen ^{11}C , ^{18}F , ^{125}I , ^{123}I , ^{124}I , ^{131}I , ^{75}Br , ^{76}Br o ^{77}Br generalmente serán más útiles.

[0169] Se entiende que un "compuesto marcado" o "radiomarcado" es un compuesto que ha incorporado al menos un radionucleido. En algunas realizaciones el radionucleido se selecciona del grupo que consiste en ^3H , ^{14}C , ^{125}I , ^{35}S y ^{82}Br .

[0170] Los métodos sintéticos para la incorporación de radioisótopos en compuestos orgánicos son aplicables a compuestos de la invención y son bien conocidos en la técnica.

[0171] Un compuesto radiomarcado de la invención se puede utilizar en un ensayo de cribado para identificar/evaluar compuestos. En términos generales, un compuesto recién sintetizado o identificado (es decir, compuesto de ensayo) puede evaluarse por su capacidad para reducir la unión del compuesto radiomarcado de la invención al receptor de quimioquinas. De acuerdo con ello, la capacidad de un compuesto de ensayo para competir con el compuesto radiomarcado por la unión al receptor de quimioquinas se correlaciona directamente con su afinidad de unión.

Kits

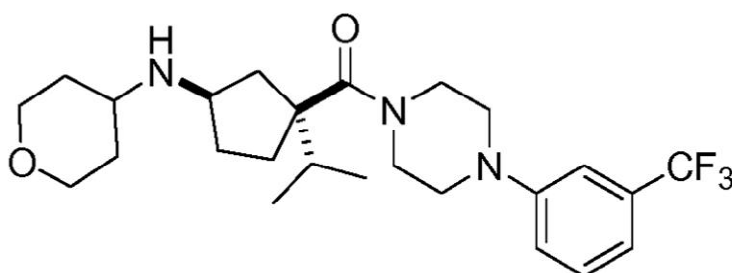
[0172] La presente invención también incluye kits farmacéuticos útiles, por ejemplo, en el tratamiento o prevención de enfermedades de quimioquinas asociadas, que incluyen uno o más recipientes que contienen una composición farmacéutica que comprende una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de la Fórmula I. Tales kits pueden incluir además, si se desea, uno o más de los diversos componentes del kit farmacéutico convencional, tales como, por ejemplo, recipientes con uno o más portadores farmacéuticos farmacéuticamente aceptables, recipientes adicionales, etc., como será fácilmente evidente para los expertos en el arte. Instrucciones, ya sea como insertos o como etiquetas, que indican cantidades de los componentes a administrar, directrices para la administración y/o directrices para mezclar los componentes, también se pueden incluir en el kit.

[0173] La invención se describirá con mayor detalle por medio de ejemplos específicos. Los siguientes ejemplos se ofrecen con fines ilustrativos, y no pretenden limitar la invención de ninguna manera. Los expertos en la técnica reconocerán fácilmente una diversidad de parámetros no críticos que pueden cambiarse o modificarse para producir esencialmente los mismos resultados.

EJEMPLOS

Ejemplo 1

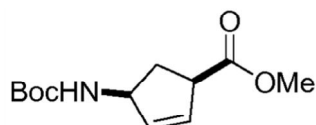
[0174]



5 **Preparación de N-[(1R,3S)-3-isopropilo-3-((4-[3-(trifluorometilo)fenilo]piperazina-1-il)carbonilo)ciclopentilo] tetrahidro-2H-piran-4-amina**

Paso A-1

10 **[0175]**

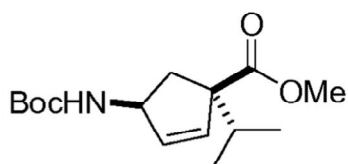


20 *Metilo (1R,4S)-4-[(terc-butoxicarbonilo)amino]ciclopent-2-eno-1-carboxilato*

25 **[0176]** A una solución de (1R,4S)-4-[(terc-butoxicarbonilo)amino]ciclopent-2-eno-1-carboxílico (10,0 g, 44 mmol) en DMF (25 ml) se añadió carbonato de potasio (6,33 g, 45,8 mmol) seguido de yoduro de metilo (4,0 ml, 64 mmol). Después de agitarse a temperatura ambiente durante la noche, la mezcla de reacción se diluyó con EtOAc. La solución se lavó con agua cuatro veces y salmuera una vez, se secó (MgSO₄) y se concentró. El residuo se secó a alto vacío durante la noche para proporcionar el compuesto de título (11 g, 99%). MS calculado para C₁₂H₁₉NO₄: (M+H)⁺242; encontrado 142,1 (M-Boc+H)⁺. ¹H RMN (CDCl₃) delta 5,86 (m, 2H), 4,90 (m, 1H), 4,80 (m, 1H), 3,72 (s, 3H), 3,50 (m, 1H), 2,51 (m, 1H), 1,86 (m, 1H), 1,42 (s, 9H).

30 Paso A-2

[0177]



40

Metilo (1S,4S)-4-[(terc-butoxicarbonilo)amino]-1-isopropilciclopent-2-eno-1-carboxilato

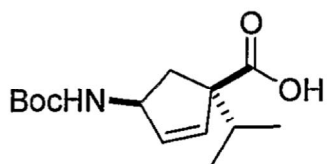
45 **[0178]** A una solución de 1,00 M de hexametildisilazida de litio en THF (202 ml) a -78°C se añadió una solución de metilo (1R,4S)-4-[(terc-butoxicarbonilo)amino]ciclopent-2-eno-1-carboxilato (22,10 g, 91,59 mmol) en THF (36,2 ml) durante 10 min. La solución se agitó a -78°C durante 30 min antes de yoduro de isopropilo (10,0 ml, 100 mmol) se añadió en una porción. La mezcla se trasladó a una lectura de congelador a -24°C y se mantuvo durante la noche. La reacción se inactivó con cloruro de amonio acuoso y la solución resultante se extrajo con éter tres veces. Las capas de éter se secaron sobre sulfato de sodio y se evaporaron a vacío. El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre sílice eluyendo con acetato de etilo 10%/hexano para producir el compuesto de título (20,2 g). MS calculado para C₁₅H₂₅NO₄: (M+H)⁺284; encontrado 184,2 (M- Boc+H)⁺.

50

Paso A-3

55

[0179]



60

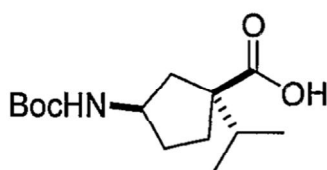
65

(1S,4S)-4-[(terc-butoxicarbonilo) amino]-1-isopropilciclopent-2-eno-1-carboxílico

[0180] A una solución de metilo (1*S*,4*S*)-4-[(*tert*-butoxicarbonilo)amino]-1-isopropilciclopent-2-eno-1-carboxilato de metilo (18,42 g, 65 mmol) en THF (500 ml), se añadió metanol (500 ml) y agua (100 ml) de monohidrato de hidróxido de litio (5,00 g, 119 mmol). La mezcla se calentó a reflujo durante la noche. Después de 18 horas, la TLC indicó una cantidad muy pequeña de material de partida. Los disolventes orgánicos se eliminaron a *vacío* y la capa acuosa se extrajo con éter (200 ml) para eliminar el material de partida sin reaccionar. La capa acuosa se acidificó con HCl concentrado a pH=4 mientras se enfriaba en un baño de hielo. La solución resultante se extrajo con cloruro de metileno tres veces. Los extractos se secaron sobre MgSO₄ y se concentraron para dar un sólido (17 g). El sólido se disolvió en acetato de etilo caliente (22 ml) y se añadieron a la solución de hexanos (550 ml). La solución se enfrió lentamente hasta la temperatura ambiente antes de ponerse en una lectura de congelador a -22 a -24°C. Después de dos días, los cristales se retiraron fuera y el líquido se evaporó a *vacío* para dar el producto deseado como un sólido espumoso blanco (9,78 g, 56%). MS calculado para C₁₄H₂₃NO₄ (M+H)⁺270; encontrado 170,1 (M-Boc+H)⁺.

Paso A-4

[0181]

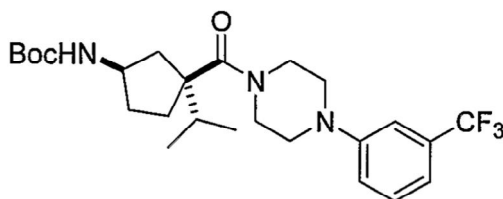


(1*S*,3*R*)-3-[(*tert*-butoxicarbonilo)amino]-1-ácido isopropilciclopentanocarboxílico

[0182] A una solución de (1*S*, 4*S*)-4-[(*tert*-butoxicarbonilo)amino]-1-isopropilciclopent-2-eno-1-carboxílico (9,78 g, 36,3 mmol) en etanol (250 ml) se añadió 10% de paladio sobre carbono (550 mg). La mezcla se agitó bajo hidrógeno a 55 psi durante la noche y se filtró a través de celite. El filtrado se evaporó a *vacío* para proporcionar el compuesto de título (9,45 g, 96%). MS calculado para C₁₄H₂₅NO₄: (M+H)⁺272; encontrado 172,1 (M-Boc+H)⁺.

Paso B

[0183]

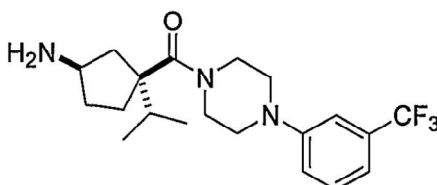


tert-Butilo [(1*R*,3*S*)-3-isopropilo-3-({4-[3-(trifluorometilo)fenilo]piperazina-1-il}carbonilo)ciclopentilo]carbamato

[0184] A una solución de (1*S*,3*R*)-3-[(*tert*-butoxicarbonilo)amino]-1-ácido isopropilciclopentanocarboxílico (100 mg, 0,37 mmol), N-(3-trifluorometilo)fenilopiperazina (85 mg, se añadieron 0,37 mmol) y trietilamina (0,1 ml, 0,74 mmol) en cloruro de metileno (5 ml) benzotriazol-1-iloxitris (hexafluorofosfato de dimetilamino) fosfonio (160 mg, 0,37 mmol). Después de agitarse a temperatura ambiente durante la noche, la mezcla de reacción se diluyó con EtOAc y se lavó con solución saturada de NaHCO₃. La capa acuosa se extrajo con EtOAc tres veces. Las capas orgánicas combinadas se secaron (MgSO₄), se concentró y se purificó sobre gel de sílice eluyendo con EtOAc al 50%/hexanos a 100% de EtOAc, proporcionando 86 mg (52%) del producto deseado. MS calculado para C₂₅H₃₆F₃N₃O₃: (M+H)⁺484; encontrado 384,2 (M-Boc+1).

Paso C

[0185]

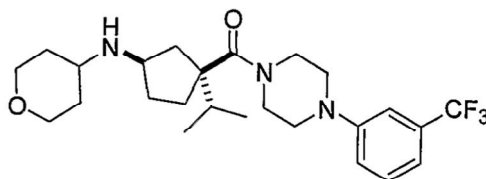


5
 (1*R*, 3*S*)-3-isopropilo-3-({4-[3-(trifluorometilo)fenil]piperazina-1-il}carbonilo)ciclopentanamine bis(trifluoroacetato)

[0186] *terc-Butilo* [(1*R*,3*S*)-3-isopropilo-3-({4-[3-(trifluorometilo)fenil]piperazina-1-il}carbonilo)ciclopentilo]carbamato (82 mg, 0,18 mmol) se trató con ácido trifluoroacético (3 ml) en cloruro de metileno (3 ml) durante 1 h a temperatura ambiente. La mezcla se concentró y se usó para la siguiente Paso sin purificación. MS calculado para C₂₀H₂₈F₃N₃O: (M+H) 383; encontrado 383,2.

Paso D

15 [0187]



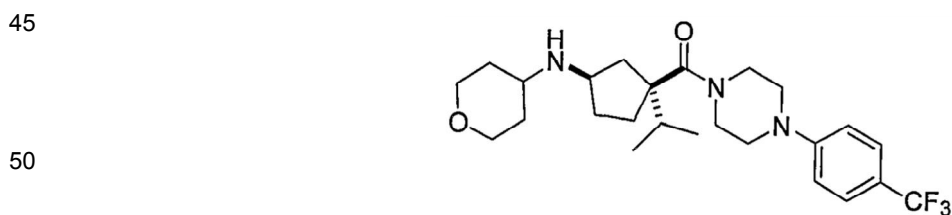
20
 25 *N*-[(1*R*,3*S*)-3-isopropilo-3-({4-[3-(trifluorometilo)fenil]piperazina-1-il}carbonilo)ciclopentilo]tetrahydro-2*H*-piran-4-*amina*

[0188] A una solución de (1*R*,3*S*)-3-isopropilo-3-({4-[3-(trifluorometilo)fenil]piperazina-1-il}carbonilo)ciclopentanamina bis(trifluoroacetato) (98 mg, 0,16 mmol), tetrahydro-4*H*-piran-4-ona (0,044 ml, 0,48 mmol) y trietilamina (0,067 mL, 0,48 mmol) en cloruro de metileno (5 ml) se añadió triacetoxiborohidruro de sodio (68 mg, 0,32 mmol). Después de agitarse a temperatura ambiente durante la noche, la mezcla de reacción se diluyó con EtOAc y se lavó con solución saturada de Na₂CO₃. La capa acuosa se extrajo con EtOAc tres veces. Las capas orgánicas combinadas se secaron (MgSO₄), se concentraron y se purificaron sobre gel de sílice eluyendo con EtOAc al 1% ET₃ N/EtOAc proporcionando 63 mg (84%) del producto deseado, que se purificó adicionalmente por HPLC para dar el producto como la sal diTFA. MS calculado para C₂₅H₃₆F₃N₃O₂: (M+H) 468; encontrado 468,2.

Ejemplo 2

40 **Preparación de *N*-[(1*R*,3*S*)-3-isopropilo-3-({4-[3-(trifluorometilo)fenil]piperazina-1-il}carbonilo)ciclopentilo]tetrahydro-2*H*-piran-4-amina**

[0189]



55 [0190] El compuesto de título se preparó de una manera similar a la del Ejemplo 1 a partir de *N*-(fenilo 4-trifluorometilo)piperazina. MS calculado para C₂₅H₃₆F₃N₃O₂: (M+H) 468; encontrado 468,2.

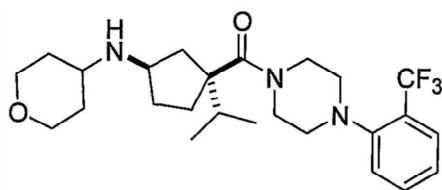
Ejemplo 3

60 **Preparación de *N*-[(1*R*, 3*S*)-3-isopropilo-3-({4-[2-(trifluorometilo)fenil]piperazina-1-il}carbonilo)ciclopentilo]tetrahydro-2*H*-piran-4-amina**

[0191]

65

5



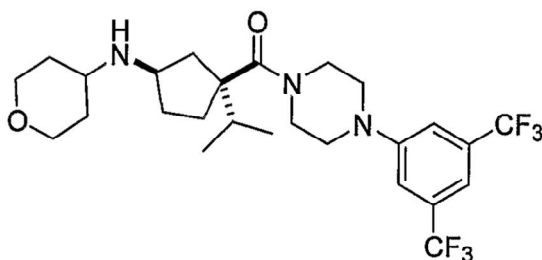
10 **[0192]** El compuesto de título se preparó de una manera análoga a la del Ejemplo 1 partiendo de N-(2-trifluorometilfenilo)piperazina. MS calculado para $C_{25}H_{36}F_3N_3O_2$: (M+H) 468; encontrado 468,2.

Ejemplo 4

15 **Preparación de N-[(1R,3S)-3-(14-[3,5-bis(trifluorometilo)fenilo]piperazina-1-il)carbonilo)-3-isopropilciclopentilo]tetrahidro-2H-piran-4-amina**

[0193]

20



25

30

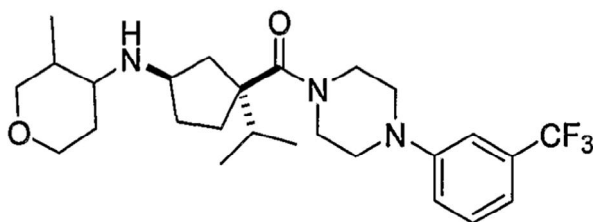
35 **[0194]** El compuesto de título se preparó de una manera análoga a la del Ejemplo 1 partiendo de N-(3,5-bistrifluorometilfenilo)piperazina. MS calculado para $C_{26}H_{35}F_6N_3O_2$: (M+H) 536; encontrado 536,2.

Ejemplo 5

40 **Preparación de N-[(1R,3S)-3-isopropilo-3-((4-[3-(trifluorometilo)fenilo]piperazina-1-il)carbonilo)ciclopentilo]-3-metiltetrahidro-2H-piran-4-amina**

[0195]

45

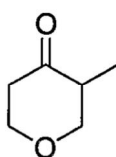


50

55 *Paso A*

[0196]

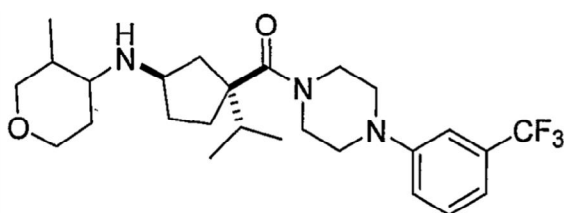
60



65

3-Metiltetrahidro-4H-piran-4-ona

[0197] A una solución de N,N-diisopropilamina (3,8 ml, 27 mmol) en THF (80 ml) se enfrió en un baño de hielo una solución de 1,6 M de n-butilo-litio en hexanos (17 ml). Después de agitarse durante 15 min, la temperatura se disminuyó hasta -78°C y se añadieron tetrahidro-4H-piran-4-ona (2,24 g, 22,4 mmol) en THF (60 ml) y hexametilfosforamida (4 ml, 20 mmol). La mezcla resultante se agitó a -78°C durante 30 min antes de yoduro de metilo (7 ml, 100 mmol) se añadió. La reacción se dejó calentar a 0°C y se continuó agitando a 0°C durante 1,5 h y a temperatura ambiente durante 30 min. Después de volverse a enfriar a 0°C, la reacción se inactivó con solución acuosa saturada de NH₄Cl. La solución resultante se extrajo con EtOAc tres veces. Los extractos combinados se secaron sobre MgSO₄ y se concentraron a vacío. La purificación por cromatografía flash en gel de sílice (80% de hexanos/20% EtOAc a 50% de hexanos/50% EtOAc) proporcionó el producto deseado. ¹H RMN (CDCl₃) □4,30 hasta 4,10 (2H, m), 3,75-3,65 (1H, m), 3,35-3,30 (1H, m), 2,70-2,60 (1H, m), 2,42-2,35 (2H, m), 1,00 (3H, d, J=5 Hz).

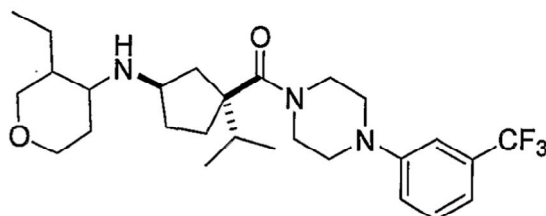
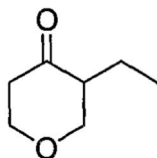
Paso B**[0198]**

N-[(1R,3S)-3-isopropilo-3-({4-[3-(trifluorometilo)fenilo]piperazina-1-il}carbonilo)ciclopentilo]-3-metiltetrahidro-2H-piran-4-amina

[0199] A una solución de (1R,3S)-3-isopropilo-3-({4-[3-(trifluorometilo)fenilo]piperazina-1-il}carbonilo)ciclopentanamina (80 mg, 0,2 mmol), 3-metiltetrahidro-4H-piran-4-ona (71 mg, 0,62 mmol) y trietilamina (0,12 ml, 0,83 mmol) en diclorometano (10 ml) se añadió triacetoxiborohidruro de sodio (130 mg, 0,62 mmol). Después de agitarse a temperatura ambiente durante la noche, la solución se diluyó con diclorometano. La solución resultante se lavó con NaHCO₃ y salmuera, se secó sobre MgSO₄ y se concentró. El residuo se purificó sobre gel de sílice para dar el producto deseado que se separó adicionalmente mediante HPLC quiral proporcionando cuatro isómeros. MS calculado para C₂₆H₃₈F₃N₃O₂: (M+H) 482; encontrado 482,2 de cuatro isómeros.

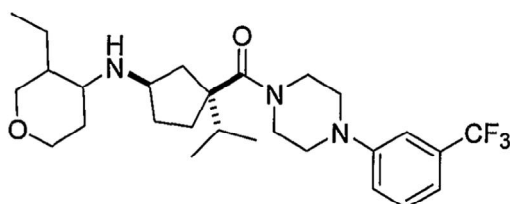
Ejemplo 6

Preparación de 3-etilo-N-[(1R,3S)-3-isopropilo-3-({4-[3-(trifluorometilo)fenilo]piperazina-1-il}carbonilo)ciclopentilo]tetrahidro 2H piran-4-amina

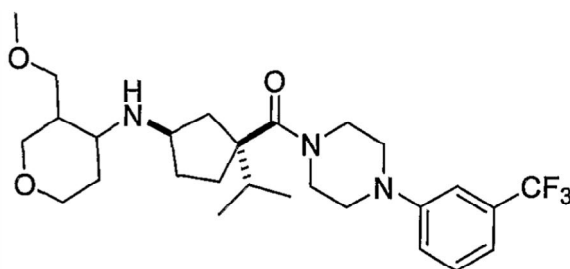
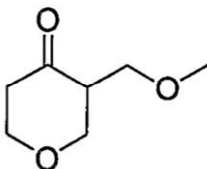
[0200]**Paso A****[0201]**

3-Etiltetrahidro 4H-piran-4-ona

[0202] El compuesto de título se preparó usando un procedimiento análogo al descrito para 3-metiltetrahidro-4H-piran-4-ona. ¹H RMN (CDCl₃) delta 4,20-3,40 (4H, m), 2,60-2,40 (3H, m), 1,40-0,80 (5H, m).

*Paso B***[0203]***3-Etilo-N-[(1R,3S)-3-isopropilo-3-({4-[3-(trifluorometilo)fenilo]piperazina-1-il)carbonilo)ciclopentilo]tetrahidro-2H-piran-4-amina*

[0204] El compuesto de título se preparó de una manera análoga a la del Ejemplo 5. MS calculado para C₂₇H₄₀F₃N₃O₂: (M+H) 496; encontrado 496,2.

Ejemplo 7**Preparación de N-[(1R,3S)-3-isopropilo-3-({4-[3-(trifluorometilo)fenilo]piperazina-1-il)carbonilo)ciclopentilo]-3-(metoximetilo)tetrahidro-2H-piran-4-amina****[0205]***Paso A***[0206]***3-(Metoximetilo)tetrahidro 4H-piran-4-ona*

[0207] A una solución de diisopropilamina (6,1 g, 60 mmol) en THF (100 ml) se enfrió en un baño de hielo se añadió una solución 1,6 M de n-butilo-litio en hexanos (37 mL, 60 mmol). La solución resultante se enfrió a -78°C. A ello se añadió tetrahidro-4H-piran-4-ona (5 g, 50 mmol) seguido de hexametiltriámina de fósforo (10 ml, 55 mmol). Después de 10 min, se añadió una solución de éter de metilo de bromometilo (25 g, 200 mmol) en THF (50 ml). Se continuó agitando a 0°C durante 1 h y a temperatura ambiente durante la noche. La reacción se inactivó mediante la adición

de una solución saturada de cloruro de amonio en agua. La solución resultante se extrajo con éter tres veces. Los extractos combinados se secaron sobre $MgSO_4$ y se concentraron. La cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice eluyendo con 20% de éter/éter de petróleo proporcionó el producto deseado (0,9 g de aceite). 1H RMN ($CDCl_3$) delta 4,2 (2H, m), 4,1 (3H, s), 3,6 a 3,4 (4H, m), 2,4 a 2,3 (3H, m).

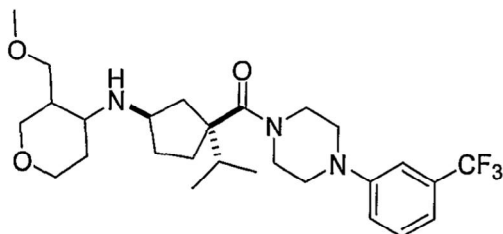
5

Paso B

[0208]

10

15



20

N-[(1*R*,3*S*)-3-isopropilo-3-((4-[3-(trifluorometilo)fenilo]piperazina-1-il)carbonilo)ciclopentilo]-3-(metoximetilo)tetrahidropiran-2*H*-4-amina

25

[0209] El compuesto de título se preparó por aminación reductora de 3-(metoximetilo)tetrahidro-4*H*-piran-4-ona con (1*R*,3*S*)-3-isopropilo-3-((4-[3-(trifluorometilo)fenilo]piperazina-1-il)carbonilo)ciclopentanamina usando el procedimiento descrito para el Ejemplo 5. MS calculado para $C_{27}H_{40}F_3N_3O_3$: (M+H) 512; encontrado 512,2.

Ejemplo 8

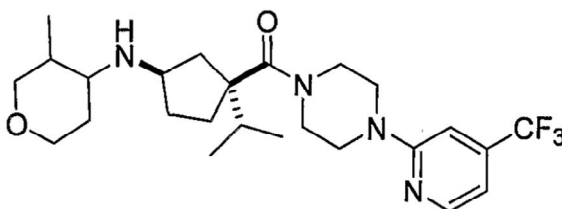
30

Preparación de *N*-[(1*R*,3*S*)-3-isopropilo-3-((4-[3-(trifluorometilo)piridina-2-il]piperazina-1-il)carbonilo)ciclopentilo]-3-metiltetrahidro 2*H*-piran-4-amina

[0210]

35

40

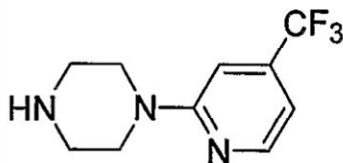


45

Paso A

[0211]

50



55

60

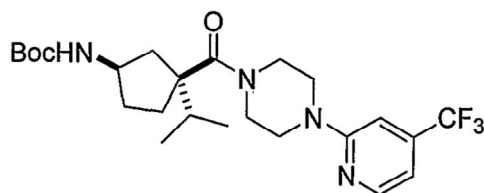
1-[4-(trifluorometilo)piridina-2-il]piperazina

65

[0212] Una solución de 2-cloro-4-(trifluorometilo)piridina (2,0 g, 11 mmol), piperazina (3 g, 30 mmol) y trietilamina (3,1 ml, 22 mmol) en DMF (10 ml) se calentó a 100°C durante la noche y se concentró *al vacío*. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (EtOAc a EtOAc/MeOH/ET₃N=9/1/0,5) para dar 1,09 g (43%) de producto puro. MS calculado para $C_{10}H_{12}F_3N_3$: (M+H) 232; encontrado 232,1.

Paso B

[0213]

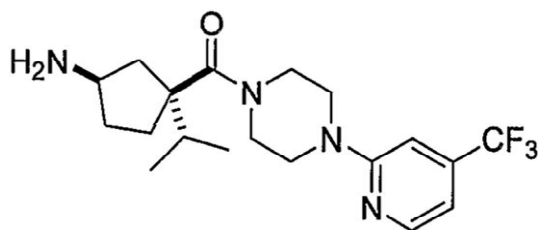


tert-Butilo [(1R,3S)-3-isopropilo-3-({4-[4-(trifluorometilo)piridina-2-il]piperazina-1-il}carbonilo)ciclopentilo]carbamato

[0214] A una solución de 1-[4-(trifluorometilo)piridina-2-il]piperazina (145 mg, 0,627 mmol), (1S,3R)-3-[(*tert*-butoxicarbonilo)amino]-1-ácido isopropilciclopentanecarboxílico (140 mg, 0,52 mmol) en cloruro de metileno (10 ml) se añadió benzotriazol-1-iloxitris(dimetilamino)hexafluorofosfato de fosfonio (253 mg, 0,572 mmol) seguido de trietilamina (0,156 ml, 1,12 mmol). Después de agitarse durante la noche, la mezcla de reacción se diluyó con EtOAc y se lavó con solución saturada de NaHCO₃. La capa acuosa se extrajo con EtOAc tres veces. Las capas orgánicas combinadas se secaron (MgSO₄) se concentraron y se purificaron por cromatografía de resolución rápida sobre gel de sílice (EtOAc al 20%/hexanos a EtOAc al 40%/hexanos) para dar 0,15 g del producto deseado. MS calculado para C₂₄H₃₅F₃N₄O₃: (M+H) 485; encontrado 385,2 (M-Boc+H).

Paso C

[0215]



(1R,3S)-3-isopropilo-3-({4-[4-(trifluorometilo)piridina-2-il]piperazina-1-il}carbonilo)ciclopentanamina

[0216] *tert*-Butilo [(1R,3S)-3-isopropilo-3-({4-[4-(trifluorometilo)piridina-2-il]piperazina-1-il}carbonyl)ciclopentilo] carbamato (150 mg, 0,31 mmol) se trató con una solución 4,0 M de HCl en 1,4-dioxano (10 ml) a temperatura ambiente durante 1 hr y se concentró a presión reducida para dar el producto, que se usó para la siguiente Paso sin purificación. MS calculado para C₁₉H₂₇F₃N₄O: (M+H) 385; encontrado 385,2.

Paso D

N-[(1R,3S)-3-isopropilo-3-({4-[4-(trifluorometilo)piridina-2-il]piperazina-1-il}carbonyl)ciclopentilo]-3-metiltetrahidro-2H-piran-4-amina

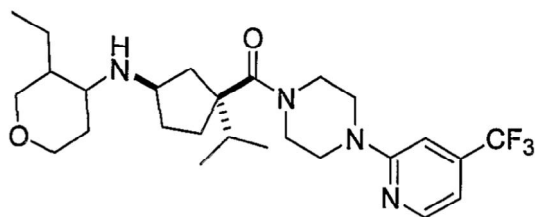
[0217] A una solución de (1R,3S)-3-isopropilo-3-({4-[4-(trifluorometilo)piridina-2-il]piperazina-1-il}carbonyl)ciclopentan-amina diclorhidrato (140 mg triacetoxiborohidruro de sodio, 0,31 mmol), se añadió 3-metiltetrahidro-4H-piran-4-ona (70 mg, 0,61 mmol) y trietilamina (0,21 ml, 1,5 mmol) en cloruro de metileno (10 ml) (190 mg, 0,92 mmol). Después de agitarse durante la noche, la mezcla de reacción se diluyó con EtOAc y se lavó con solución saturada de Na₂CO₃. La capa acuosa se extrajo con EtOAc tres veces. Las capas orgánicas combinadas se secaron (MgSO₄), se concentraron y se purificaron por cromatografía flash en gel de sílice (EtOAc al 1% ET₃N/EtOAc al 5% ET₃N/EtOAc) para dar 101 mg de producto. El producto se separó adicionalmente mediante HPLC quiral para dar el isómero 1 y el isómero 2. MS calculado para C₂₅H₃₇F₃N₄O₂ (M+1) 483; encontrado 483,2.

Ejemplo 9

Preparación de 3-etilo-N-[(1R,3S)-3-isopropilo-3-({4-[4-(trifluorometilo)piridina-2-il]piperazina-1-il}carbonyl)ciclopentilo]tetrahidro-2H-piran-4-amina

[0218]

5



10

[0219] El compuesto de título se preparó usando procedimientos análogos a los descritos para el Ejemplo 8. MS calculado para $C_{26}H_{39}F_3N_4O_2$ (M+1) 497; encontrado 497,2.

15

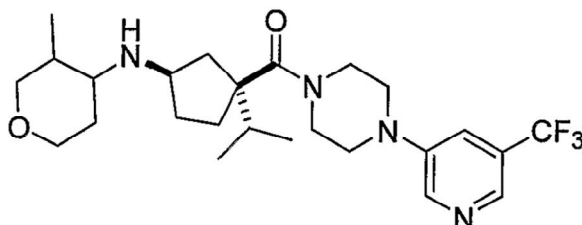
Ejemplo 10

Preparación de N-[(1R,3S)-3-isopropilo-3-({4-[5-(trifluorometilo)piridina-3-il]piperazina-1-il}carbonyl)ciclopentilo]-3-metiltetrahidro-2H-piran-4-amina

20

[0220]

25



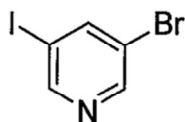
30

35

Paso A-1

[0221]

40



45

3-Bromo-5-yodopiridina

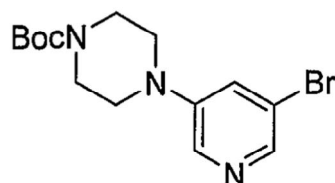
[0222] A una solución de 3,5-dibromopiridina (48 g, 200 mmol) en THF (200 ml) se añadió una solución 2 M de cloruro de isopropilmagnesio en THF (80 ml). Después de agitarse a temperatura ambiente durante 2 h, la solución se enfrió a -78°C . A ella se añadió una solución preenfriada de yodo (51 g, 200 mmol) en THF (100 ml). La mezcla se diluyó con éter y se lavó con una solución saturada de cloruro de amonio, una solución de tiosulfato de sodio, y salmuera 2 M. La capa orgánica resultante se secó sobre MgSO_4 , se filtró y se concentró. Cristalización en etanol dio 33,5 g (58%) del producto deseado. ^1H RMN (CDCl_3) δ 8,75 (1H, s), 8,60 (1H, s), 8,20 (1H, s).

55

Paso A-2

[0223]

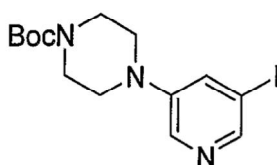
60



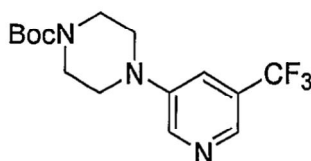
65

terc-Butilo 4-(5-Bromopiridina-3-il)piperazina-1-carboxilato

[0224] Una solución de 3-bromo-5-yodopiridina (13,0 g, 45 0,8 mmol), *terc-Butilo* piperazina-1-carboxilato (8,53 g, 45,8 mmol), cobre (I) yoduro (0,871 g, 4,57 mmol), K_3PO_4 (19,46 g, 91,68 mmol), 1,2-etanodiol (5,1 ml, 91 mmol) en alcohol isopropílico (80 ml) en un tubo sellado se calentó a 80°C en un baño de aceite durante 2 días. Después de enfriarse a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se filtró a través de celite. El filtrado se concentró *al vacío*. El residuo se recogió en EtOAc y la solución se lavó con $NaHCO_3$ saturado, se secó ($MgSO_4$) y se concentró. La purificación por cromatografía de flash sobre gel de sílice (EtOAc al 20%/hexanos a EtOAc al 30%/hexanos) proporcionó 5,75 g (37%) del producto deseado. MS calculado para $C_{14}H_{20}BrN_3O_2$: (M+H) 343; encontrado 342,0, 344,0.

*Paso A-3***[0225]***terc-Butilo 4-(5-yodopiridina-3-il)piperazina-1-carboxilato*

[0226] A una solución de *terc-Butilo* 4-(3-bromofenil)piperazina-1-carboxilato de etilo (2,0 g, 5,9 mmol) en THF (20 ml) se añadió una solución 2 M de cloruro de magnesio de isopropilo en THF (5 ml). Después de agitarse a temperatura ambiente durante 2 h, la solución se enfrió a -78°C. A ella se añadió una solución preenfriada de yodo (3,0 g, 12 mmol) en THF (2 ml). Después de agitarse a -78°C durante 30 min y a temperatura ambiente durante otros 30 min, la mezcla se diluyó con acetato de etilo, se lavó con cloruro de amonio saturado, solución 2 M de tiosulfato de sodio y salmuera, se secó ($MgSO_4$) y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (EtOAc al 20%/hexanos a EtOAc al 50%/hexanos) para dar el producto deseado (1,40 g) en 75% de pureza. MS calculado para $C_{15}H_{21}EN_2O_2$. (M+H) 390; encontrado 390,0.

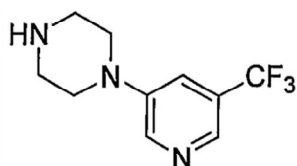
*Paso A-4***[0227]***terc-Butilo 4-[5-(trifluorometilo)piridina-3-il]piperazina-1-carboxilato*

[0228] El cobre (I) yoduro (0,49 g, 2,6 mmol) y fluoruro de potasio (0,15 g, 2,6 mmol) en un matraz se calentaron a llama bajo agitación suave y en alto vacío hasta que apareció un color verdoso. Una solución de *terc-butilo* 4-(3-yodofenilo)piperazina-1-carboxilato de etilo (0,5 g, 1,0 mmol) y (trifluorometilo) trimetilsilano (0,37 g, 2,6 mmol) en DMF (5 ml) se añadió. La solución marrón se agitó a temperatura ambiente durante la noche. Se añadió más (trifluorometilo) trimetilsilano (0,37 g). La mezcla se calentó a 50°C durante la noche, se diluyó con EtOAc y se lavó con cloruro de amonio saturado. La capa acuosa se extrajo con EtOAc tres veces. Las capas orgánicas combinadas se secaron ($MgSO_4$), se concentraron y se purificaron por cromatografía de resolución rápida sobre gel de sílice (EtOAc al 20% a 40%/hexanos) para dar 120 mg del producto deseado. MS calculado para $C_{15}H_{20}F_3N_3O_2$: (M+H) 332; encontrado 332.1.

Paso A-5

[0229]

5



10

1-[5-(Trifluorometilo)piridina-3-il]piperazina

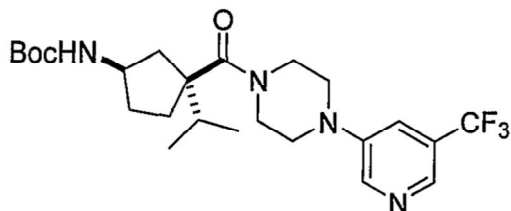
15 **[0230]** *terc-Butilo* 4-[5-(trifluorometilo)piridina-3-il]piperazina-1-carboxilato de etilo (0,24 g, 0,25 mmol) se trató con una solución 4,0 M de HCl en 1,4-dioxano (7 ml) a temperatura ambiente durante 1 h y se concentró. El residuo se usó para la siguiente Paso sin purificación adicional. MS calculado para $C_{10}H_{12}F_3N_3$: (M+H) 232; encontrado 232,1.

Paso B

20

[0231]

25



30

terc-Butilo [(1*R*,3*S*)-3-isopropilo-3-({4-[5-(trifluorometilo)piridina-3-il]piperazina-1-il}carbonilo)ciclopentilo]carbamato

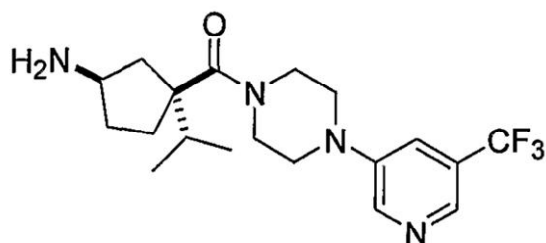
35 **[0232]** A una solución de 1-[5-(trifluorometilo)piridina-3-il]piperazina(0,22 g, 0,23 mmol), (1*S*,3*R*)-3-[(*terc-butoxicarbonilo*)amino]-1-ácido isopropilciclopentanocarboxílico (0,18 g, 0,66 mmol) en cloruro de metileno (10 ml) se añadió benzotriazol-1-iloxitris(dimetilamino)hexafluorofosfato de fosfonio (0,338 g, 0,764 mmol) seguido de trietilamina (0,22 ml, 1,6 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche y se diluyó con EtOAc. La solución se lavó con $NaHCO_3$ saturada, se secó ($MgSO_4$) y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (EtOAc al 20%/hexanos a EtOAc al 40%/hexanos) para dar 0,19 g (61%) del producto deseado. MS calculado para $C_{24}H_{35}F_3N_4O_3$: (M+H) 485; encontrado 485,2.

40

Paso C

45 [0233]

50



55

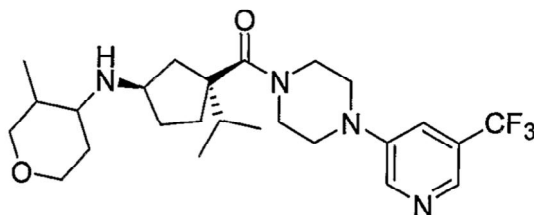
(1*R*,3*S*)-3-isopropilo-3-({4-[5-(trifluorometilo)piridina-3-il]piperazina-1-il}carbonilo)ciclopentanamina

60 **[0234]** *terc-Butilo* [(1*R*, 3*S*)-3-isopropilo-3-({4-[5-(trifluorometilo)piridina-3-il]piperazina-1-il}carbonilo)ciclopentilo]carbamato (190 mg, 0,14 mmol) se trató con una solución 4,0 M de HCl en 1,4-dioxano (5 ml) durante 1 h a temperatura ambiente. La mezcla se concentró y se purificó por HPLC para proporcionar 35 mg del producto deseado. MS calculado para $C_{19}H_{27}F_3N_4O$: (M+H) 385; encontrado 385,1.

65 Paso D

[0235]

5



10

15

N-[(1R,3S)-3-isopropilo-3-({4-[5-(trifluorometilo)piridina-3-il]piperazina-1-il}carbonilo)ciclopentilo]-3-metiltetrahidro-2H-piran-4-amina

20

[0236] A una solución de (1R,3S)-3-isopropilo-3-({4-[5-(trifluorometilo)piridina-3-il]piperazina-1-il}carbonilo)ciclopentan-amina tris(trifluoroacetato) de (25 mg, 0,034 mmol), 3-metiltetrahidro-4H-piran-4-ona (11 mg, 0,10 mmol) y trietilamina (0,024 ml, 0,17 mmol) en cloruro de metileno (2 ml) se añadió triacetoxiborohidruro de sodio (22 mg, 0,10 mmol). La mezcla se agitó bajo N₂ a temperatura ambiente durante la noche y se diluyó con EtOAc. La solución resultante se lavó con NaHCO₃ saturado, se secó (MgSO₄), y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía flash en gel de sílice (EtOAc a EtOAc/MeOH/ET₃ N=9:1:0,5) para dar 14 mg del producto deseado como una mezcla de dos isómeros. Los dos isómeros se separaron por HPLC quiral para dar el pico 1 y pico 2. MS calculado para C₂₅H₃₇F₃N₄O₂: (M+H) 483; encontrado 483,2.

25

Ejemplo 11

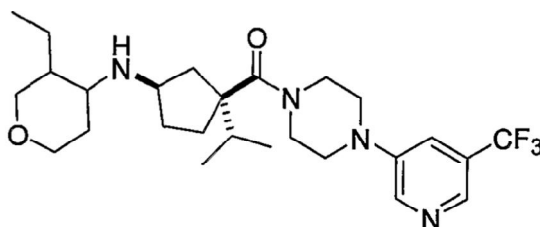
30

Preparación de 3-etilo-N-[(1R,3S)-3-isopropilo-3-({4-[5-(trifluorometilo)piridina-3-il]piperazina-1-il}carbonilo)ciclopentilo]tetrahidro-2H-piran-4-amina

35

[0237]

40



45

[0238] El compuesto de título se preparó de una manera análoga a la del Ejemplo 10. MS calculado para C₂₆H₃₉F₃N₄O₂: (M+H) 497; encontrado 497,2.

50

Ejemplo 12

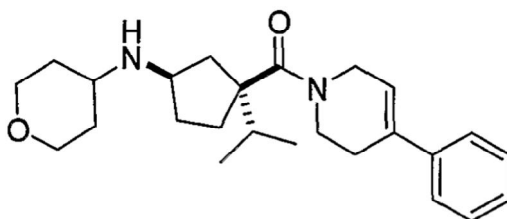
55

Preparación de N-[(1R,3S)-3-isopropilo-3-({4-fenilo-3,6-dihidropiridina-1(2H)-il}carbonilo)ciclopentilo]tetrahidro-2H-piran-4-amina

60

[0239]

65

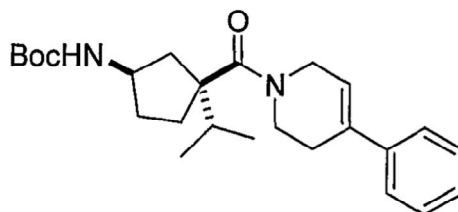


70

Paso A

75

[0240]

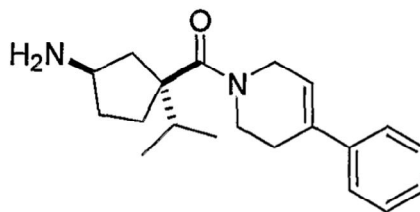


tert-Butilo {(1R, 3S)-3-isopropilo-3-[(4-fenilo-3,6-dihidropiridina-1(2H)-il)carbonilo]ciclopentilo}carbamato

[0241] En un matraz seco, (1S,3R)-3-[(terc-butoxicarbonilo)amino]-1-ácido isopropilciclopentanecarboxílico (200 mg, 0,7 mmol) y 4-fenilo-1,2,3,6-tetrahidropiridina (160 mg, 0,81 mmol) se suspendieron en cloruro de metileno (4 ml) bajo N₂. Se añadió trietilamina (0,22 g, 2,2 mmol) seguido por hexafluorofosfato de benzotriazol-1-iloxitris (dimetilamino)fosfonio hexafluorofosfato (0,36 g, 0,81 mmol). La reacción se agitó durante la noche a temperatura ambiente y se inactivó mediante la adición de solución saturada NaHCO₃. La solución resultante se extrajo con cloruro de metileno tres veces. Los extractos combinados se secaron (MgSO₄), se filtraron y se concentraron. La purificación por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (gradiente:0.-45% B durante 15 min. Botella A = hexanos, botella B = EtOAc) para dar 234 mg (80%) del producto deseado. MS calculado para C₂₅H₃₆N₂O₃: (M+H) 413; encontrado 413,2.

Paso B

[0242]

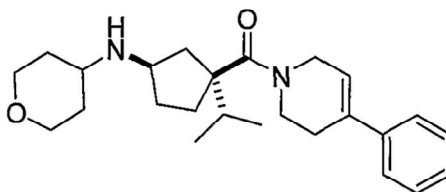


(1R,3S)-3-Isopropilo-3-[(4-fenilo-3,6-dihidropiridina-1(2H)-il)carbonilo]ciclopentanamina

[0243] *tert-Butilo* {(1R,3S)-3-isopropilo-3-[(4-fenilo-3,6-dihidropiridina-1(2H)-il)carbonilo]ciclopentilo}carbamato (0,23 g, 0,56 mmol) se disolvió en una solución 1,0 M de HCl en éter (4 ml). Después de agitarse a temperatura ambiente durante 2 h, la solución se concentró para dar un aceite incoloro (170 mg). MS calculado para C₂₀H₂₈N₂O: (M+H) 313; encontrado 313,2.

Paso C

[0244]



N-((1R,3S)-3-Isopropilo-3-[(4-fenilo-3,6-dihidropiridina-1(2H)-il)carbonilo]ciclopentilo}tetrahidro-2H-piran-4-amina

[0245] A una solución de (1R, 3S)-3-isopropilo-3-[(4-fenilo-3,6-dihidropiridina-1(2H)-il)carbonilo]ciclopentanamina clorhidrato (50 mg, 0,1 mmol), tetrahidro-4H-piran-4-ona (43 mg, 0,43 mmol), y trietilamina (0,070 ml, 0,50 mmol) en

cloruro de metileno (2 ml) se añadió triacetoxiborohidruro de sodio (91 mg, 0,43 mmol). Después de agitarse a temperatura ambiente durante la noche, NaHCO₃ saturado se añadió. La solución se extrajo con cloruro de metileno tres veces. Los extractos combinados se secaron (MgSO₄), se filtraron, y se concentraron. La purificación por cromatografía de resolución rápida sobre gel de sílice (gradiente: 0-15% B durante 15 min. Botella A=1% de NH₄OH/3% de MeOH/EtOAc, Botella B=1% de NH₄OH/MeOH) proporcionó el compuesto deseado. MS calculado para C₂₅H₃₆N₂O₂: (M+H) 397; encontrado 397,2.

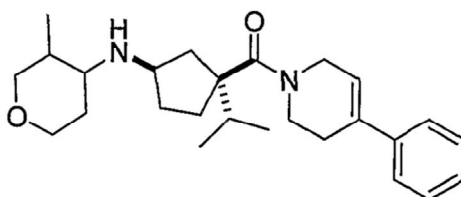
Ejemplo 13

10 Preparación de N-((1*R*, 3*S*)-3-isopropilo-3-[(4-fenilo-3,6-dihidropiridina-1(2*H*)-il)carbonilo]ciclopentilo)-3-metilo-tetrahydro-2*H*-piran-4-amina

[0246]

15

20



25 [0247] El compuesto de título se preparó usando procedimientos análogos a los descritos para el Ejemplo 12. MS calculado para C₂₆H₃₈N₂O₂: (M+H) 411; encontrado 411,1.

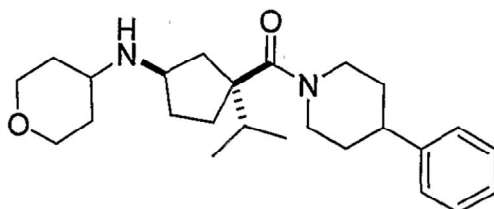
Ejemplo 14

30 Preparación de N-1 (1*R*, 3*S*)-3-isopropilo-3-[(4-fenilpiperidina-1-il)carbonilo]ciclopentilo}tetrahydro-2*H*-piran-4-amina

[0248]

35

40



45

50 [0249] A una solución de N-((1*R*, 3*S*)-3-isopropilo-3-[(4-fenilo-3,6-dihidropiridina-1(2*H*)-il)carbonilo]ciclopentilo}tetrahydrocannabinol-2*H*-piran-4-amina (22 mg, 0,055 mmol) en metanol (2,0 ml) bajo N₂ se añadió paladio (10 mg) (10% de peso en seco sobre carbono activado húmedo). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente bajo H₂ (1 atm) durante la noche (22 h) y se filtró a través de celite. El celite se lavó con cloruro de metileno y el filtrado se concentró para dar 20 mg del producto deseado después de la liofilización. MS calculado para C₂₅H₃₈N₂O₂: (M+H) 399; encontrado 399,2.

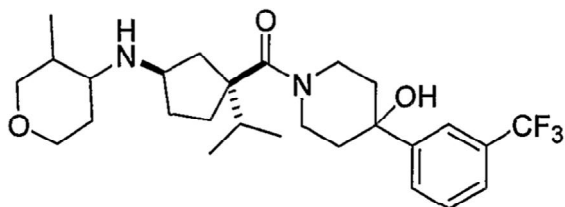
Ejemplo 15

55 Preparación de 1-(((1*S*,3*R*)-1-isopropilo-3-[[3-metiltetrahydro-2*H*-piran-4-il]amino]ciclopentilo)carbonilo)-4-[3-(trifluorometilo)fenilo]piperidina-4-ol

[0250]

60

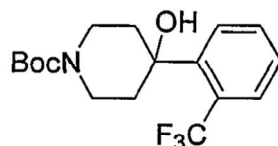
65



5

*Paso A-1***[0251]**

10



15

tert-Butilo 4-hidroxi-4-[2-(trifluorometilo)fenilo]piperidina-1-carboxilato

20

[0252] A una solución de 1-bromo-2-(trifluorometilo)benceno (1,18 g, 5,24 mmol) en THF (20 ml) enfriada a -78°C se añadió gota a gota una solución 1,60 M de n-butilo-litio en hexano (3,4 ml). Después de agitarse durante 40 min, una solución de *tert-Butilo* 4-oxo-1-piperidincarboxilato de etilo (1,0 g, 5,0 mmol) en THF (3 ml) se añadió y la solución se agitó durante 1 h a -78°C. La reacción se inactivó con cloruro de amonio saturado. La solución resultante se extrajo con cloruro de metileno tres veces. Los extractos combinados se secaron (MgSO₄), se filtraron y se concentraron para dar 0,78 g de un sólido blanco que se usó para la siguiente reacción sin purificación. MS calculado para C₁₇H₂₂F₃NO₃: (M+H) 346; encontrado 246,0 (M-Boc+1).

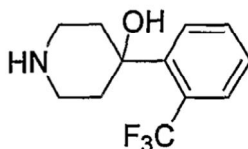
25

Paso A-2

30

[0253]

35



40

4-[2-(Trifluorometilo)fenilo]piperidina-4-ol

45

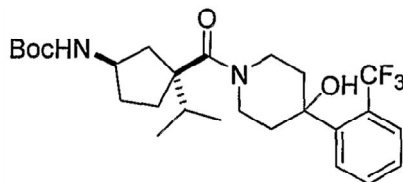
[0254] *tert-Butilo* 4-hidroxi-4-[2-(trifluorometilo)fenilo]piperidina-1-carboxilato (0,40 g, 1,0 mmol) se disolvió en una solución 2,0 M de HCl en éter (5 ml). Después de agitarse a temperatura ambiente durante la noche, la solución se diluyó con éter. El sólido blanco se filtró y se lavó con éter para dar 170 mg de producto puro. MS calculado para C₁₂H₁₄F₃NO: (M+H) 246; encontrado 246,1.

Paso B

50

[0255]

55



60

tert-Butilo [(1R, 3S)-3-[(4-hidroxi-4-[2-(trifluorometilo)fenilo]piperidina-1-il)carbonilo]-3-isopropilciclopentano]carbamato

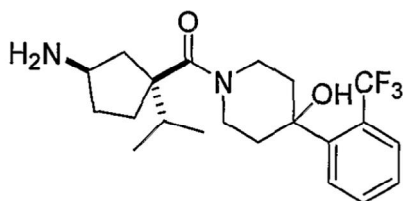
65

[0256] A una solución de (1 S, 3 R)-3-[(*tert*-butoxicarbonilo)amino]-1-ácido isopropilciclopentanocarboxílico (150 mg, 0,55 mmol), 4-[2-(trifluorometilo)fenilo]piperidina-4-ol clorhidrato (170 mg, 0,60 mmol), y trietilamina (0,17 g, 1,6 mmol) en cloruro de metileno (3 ml) se añadió (benzotriazol-1-iloxi)hexafluorofosfato de tripirrolidinofosfonio (0,31 g,

0,60 mmol). Después de agitarse durante 2,5 h, la reacción se inactivó mediante la adición de una solución saturada de NaHCO₃. La solución resultante se extrajo con cloruro de metileno tres veces. Los extractos combinados se secaron (MgSO₄), se filtraron, y se concentraron. El producto en bruto se llevó a la siguiente Paso sin purificación. MS calculado para C₂₆H₃₇F₃N₂O₄: (M+H) 499; encontrado 499,2.

Paso C

[0257]



1-((1S,3R)-3-amino-1-isopropilciclopentilo)carbonilo)-4-[2-(trifluorometilo)fenilo]piperidina-4-ol

[0258] A un matraz que contiene de *terc-butilo* [(1R,3S)-3-((4-hidroxi-4-[2-(trifluorometilo)fenilo]-1-il piperidina)carbonilo)-3-isopropilciclopentilo]carbamato (0,27 g, 0,54 mmol) se añadió una solución 2,00 M de HCl en éter (5 ml) y la mezcla resultante se agitó durante 3,5 h. La solución se concentró para dar un aceite que se usó en la siguiente reacción sin purificación. MS calculado para C₂₁H₂₉F₃N₂O₂: (M+H) 399; encontrado 399,2.

Paso D

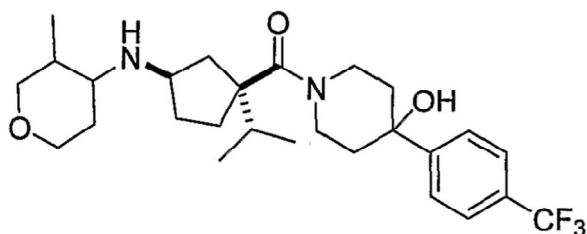
1-((1S,3R)-1-isopropilo-3-[[3-metiltetrahidro-2H-piran-4-il)amino]ciclopentilo)carbonilo)-4-[2-(trifluorometilo)fenilo]piperidina-4-ol

[0259] A una solución de 1-((1S,3R)-3-amino-1-isopropilciclopentilo)carbonilo)-4-[2-(trifluorometilo)fenilo]piperidina-4-ol clorhidrato (50 mg, 0,1 mmol), 3-metiltetrahidro-4H-piran-4-ona (39 mg, 0,34 mmol), y trietilamina (0,048 ml, 0,34 mmol) en cloruro de metileno (5 ml) se añadieron triacetoxiborohidruro de sodio (73 mg, 0,34 mmol). Después de agitarse durante la noche a temperatura ambiente, se añadió una solución saturada de NaHCO₃. La solución se extrajo con cloruro de metileno tres veces. Los extractos combinados se secaron (MgSO₄), se filtraron, y se concentraron. La purificación por cromatografía flash en gel de sílice (0-20% de B durante 15 min. Botella A=1% NH₄OH/2% MeOH/EtOAc, la botella B=1% de NH₄OH/MeOH) proporcionó el producto deseado como un aceite. MS calculado para C₂₇H₃₉F₃N₂O₃: (M+H) 497; encontrado 497,2.

Ejemplo 16

Preparación de 1-((1S,3R)-1-isopropilo-3-[[3-metiltetrahidro-il-2H-piran-4] amino]ciclopentilo)carbonilo)-4-[4-(trifluorometilo)fenilo]piperidina-4-ol

[0260]

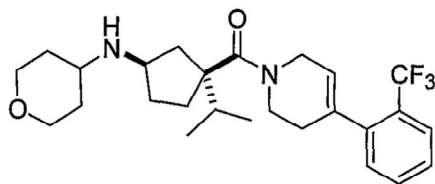


[0261] El compuesto de título se preparó usando procedimientos análogos a los descritos para el Ejemplo 15. MS calculado para C₂₇H₃₉F₃N₂O₃: (M+H) 497; encontrado 497,2.

Ejemplo 17

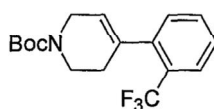
Preparación de N-((1R, 3S)-3-isopropilo-3-[[4-[2-(trifluorometilo)fenilo]-3,6-dihidropiridina-1(2H)-il]carbono-il]ciclopentilo)tetrahidro-2H-piran-4-amina

[0262]



Paso A-1

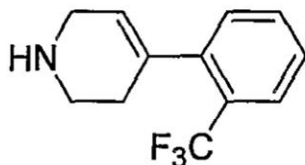
[0263]

*terc-Butilo 4-[2-(trifluorometilo)fenilo]-3,6-dihidropiridina-1(2H)-carboxilato*

[0264] A una solución de *terc-butilo* 4-hidroxi-4-[2-(trifluorometilo)fenilo]piperidina-1-carboxilato (0,75 g, 2,2 mmol) en piridina (15 ml) se enfrió en un baño de hielo se añadió lentamente cloruro de tionilo (0,79 ml, 11 mmol) y la mezcla se calentó a temperatura ambiente y se agitó durante la noche (17 h). La reacción se inactivó con agua de hielo. La solución resultante se extrajo con cloruro de metileno tres veces. Los extractos combinados se secaron (MgSO_4), se filtraron, y se concentraron. La purificación por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (0 - 40% de B durante 25 min. Botella A=hexanos, Botella B=EtOAc) dio 209 g del producto deseado como un sólido. MS calculado para $\text{C}_{17}\text{H}_{20}\text{F}_3\text{NO}_2$: (M+H) 328; encontrado 228,0 (M-Boc+H).

Paso A-2

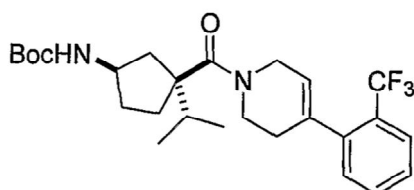
[0265]

*4-[2-(Trifluorometilo)fenilo]-1,2,3,6-tetrahidropiridina*

[0266] A una solución de *terc-Butilo* 4-[2-(trifluorometilo)fenilo]-3,6-dihidropiridina-1(2H)-carboxilato (200 mg, 0,61 mmol) en cloruro de metileno (5 ml) se añadió ácido trifluoroacético (2,5 ml). Después de agitarse a temperatura ambiente durante 45 min, la solución se concentró para dar un aceite. MS calculado para $\text{C}_{12}\text{H}_{12}\text{F}_3\text{N}$: (M+H) 228; encontrado 228,1.

Paso B

[0267]

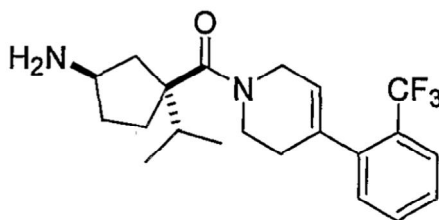


5 *tert*-Butilo ((1*R*, 3*S*)-3-isopropilo-3-[[4-fenilo-2-(trifluorometilo)-3,6-dihidropiridina-1(2*H*)-il]carbonilo)ciclopentilo)carbamato

10 **[0268]** A una solución de (1*S*,3*R*)-3-[(*tert*-butoxicarbonilo)amino]-1-ácido isopropilciclopentanocarboxílico (115 mg, 0,424 mmol) y 4-[2-(trifluorometilo)fenilo]-1,2,3,6-trifluoroacetato de tetrahidropiridina (152 mg, 0,445 mmol) en cloruro de metileno (2 ml) se añadió trietilamina (0,21 g, 2,1 mmol) seguido de benzoiazol-1-iloxitris(dimetilamino) hexafluorofosfato de fosfonio (210 mg, 0,47 mmol). Después de agitarse durante la noche a temperatura ambiente, la reacción se inactivó con solución saturada de NaHCO₃. La solución resultante se extrajo con cloruro de metileno tres veces. Los extractos combinados se secaron (MgSO₄), se filtraron, y se concentraron. La purificación por cromatografía flash en gel de sílice (0 - 50% de B durante 15 min. Botella A=hexanos, Botella B=EtOAc) proporcionó 174 mg de producto deseado como un sólido blanco. MS calculado para C₂₆H₃₅F₃N₂O₃: (M+H) 481; encontrado 481,1.

15 *Paso C*

20 **[0269]**

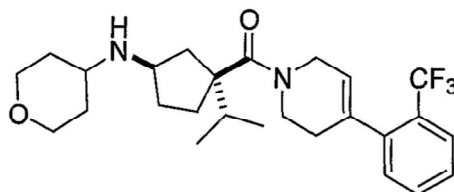


30 (1*R*,3*S*)-3-isopropilo-3-[[4-[2-(trifluorometilo)fenilo]-3,6-dihidropiridina-1(2*H*)-il]carbonilo]ciclopentanamina

35 **[0270]** *tert*-Butilo ((1*R*,3*S*)-3-isopropilo-3-[[4-[2-(trifluorometilo)fenilo]-3,6-dihidropiridina-1(2*H*)-il]carbonilo]ciclopentilo)carbamato (0,17 g, 0,00035 mol) se disolvió en una solución 2,0 M de HCl en éter (2,2 ml). Después de agitarse durante 2 h a temperatura ambiente, la solución se concentró para dar 144 mg de producto deseado como un aceite claro. MS calculado para C₂₁H₂₇F₃N₂O: (M+H) 381; encontrado 381,1.

40 *Paso D*

45 **[0271]**



50 *N*-((1*R*,3*S*)-3-isopropilo-3-[[4-[2-(trifluorometilo)fenilo]-3,6-dihidropiridina-1(2*H*)-il]carbonilo]ciclopentilo)tetrahydro-2*H*-piran-4-amina

55 **[0272]** A una solución de (1*R*,3*S*)-3-isopropilo-3-[[4-[2-(trifluorometilo)fenilo]-3,6-dihidropiridina-1(2*H*)-il]carbonilo]clorhidrato de clopentanamine (46 mg, 0,11 mmol), tetrahydro-4*H*-piran-4-ona (33 mg, 0,33 mmol), y trietilamina (0,054 ml, 0,39 mmol) en cloruro de metileno (2 ml) se añadió triacetoxiborohidruro de sodio (70 mg, 0,33 mmol). Después de agitarse durante la noche a temperatura ambiente, una solución saturada de NaHCO₃ se añadió. La solución resultante se extrajo con cloruro de metileno tres veces. Los extractos combinados se secaron (MgSO₄), se filtraron, y se concentraron. La purificación por cromatografía flash en gel de sílice (0 - 20% de B durante 15 min. Botella A=1% de NH₄OH/2% MeOH/EtOAc, la botella B=1% de NH₄OH/MeOH) proporcionó el producto deseado. MS calculado para C₂₆H₃₅F₃N₂O₂: (M+H) 465; encontrado 465,2.

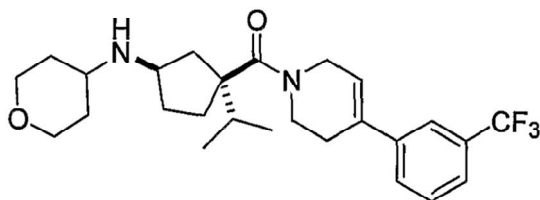
Ejemplo 18

65 **Preparación de N-((1*R*, 3*S*)-3-isopropilo-3-[[4-[3-(trifluorometilo)fenilo]-3,6-dihidropiridina-1(2*H*)-il]carbono-il]ciclopentilo)tetrahydro-2*H*-piran-4-amina**

[0273]

5

10



15 **[0274]** El compuesto de título se preparó de una manera análoga a la descrita para el Ejemplo 17. MS calculado para $C_{26}H_{35}F_3N_2O_2$: (M+H) 465; encontrado 465,2.

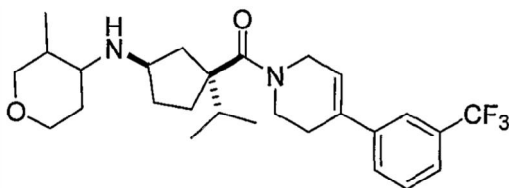
Ejemplo 19

20 **Preparación de N-((1R, 3S)-3-isopropilo-3-[[4-[3-(trifluorometilo)fenilo]-3,6-dihidropiridina-1(2H)-il]carbonilo]ciclopentilo)-3-metiltetrahidro-2H-piran-4-amina**

[0275]

25

30



35

[0276] El compuesto de título se preparó de una manera análoga a la descrita para el Ejemplo 17. MS calculado para $C_{27}H_{37}F_3N_2O_2$: (M+H) 479; encontrado 479,2.

Ejemplo 20

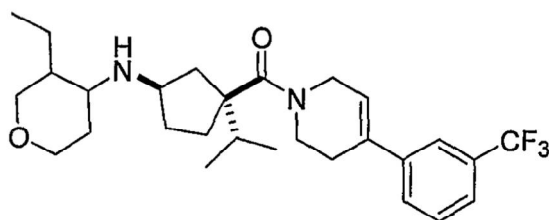
40

Preparación de 3-etilo-N-((1R, 3S)-3-isopropilo-3-[[4-[3-(trifluorometilo)fenilo]-3,6-dihidropiridina-1(2H)-il]carbonilo]ciclopentilo)tetrahidro-2H-piran-4-amina

[0277]

45

50



55

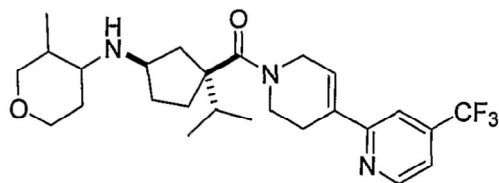
[0278] El compuesto de título se preparó de una manera análoga a la descrita para el Ejemplo 17. MS calculado para $C_{28}H_{39}F_3N_2O_2$: (M+H) 492; encontrado 492,2.

Ejemplo 21

Preparación de N-((1R,3S)-3-isopropilo-3-[[4-(trifluorometilo)-3',6'-dihidro-2,4'-bipiridina-1'(2'H)-il]carbonilo]ciclopentilo)-3-metiltetrahidro-2H-piran-4-amina

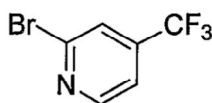
[0279]

65



Paso A-1

[0280]

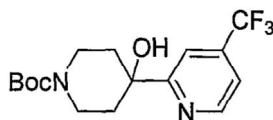


2-Bromo-4-(trifluorometilo)piridina

[0281] Una mezcla de 2-cloro-4- piridina (trifluorometilo) (2,70 g, 14,9 mmol) y bromotrimetilsilano (3,90 ml, 29,6 mmol) en propanonitrilo (15,0 ml) se calentó a reflujo durante 22 h. El producto (muy volátil) fue cuidadosamente rotatorio se evaporó para dar 4,07 g (propanonitrilo contenido) de la suspensión espesa de color marrón claro sin purificación adicional. LC-MS calculado para $C_6H_3BrF_3N$ (M+H) 226,9; encontrado 225,9/227,8.

Paso A-2

[0282]

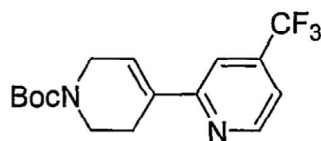


tert-Butilo 4-hidroxi-4-[4-(trifluorometilo)piridina-2-il]piperidina-1-carboxilato

[0283] A una solución ligeramente turbia de 2-bromo-4-(trifluorometilo)piridina (4,0 g, 14,2 mmol) en cloruro de metileno seco (52,7 ml) enfriada a $-78^{\circ}C$ se añadió una solución de n-butilo-litio 1,6 M en hexanos (9,65 ml). Después de agitarse durante 40 min a $-78^{\circ}C$, una solución de *tert* butilo 4-oxo-1-piperidincarboxilato de etilo (2,59 g, 12,9 mmol) en cloruro de metileno seco (10,0 ml) se añadió gota a gota. La reacción se agitó a $-78^{\circ}C$ durante 1 h y se inactivó con solución acuosa de NH_4Cl . THF se retiró por evaporación rotatoria. La capa acuosa se extrajo con cloruro de metileno tres veces. Las capas orgánicas combinadas se secaron, se filtraron y se concentraron. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (30:70 de EtOAc/hexanos) para dar 2,63 g (59%) del producto deseado como un aceite marrón. LC-MS calculado para $C_{16}H_{21}F_3N_2O_3$: (M+H) 347; encontrado 247,0 (M-Boc+1).

Paso A-3

[0284]

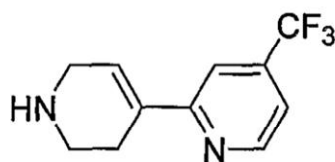


tert-butilo 4-(trifluorometilo)-3',6'-dihidro-2,4'-bipiridina-1'(2'H)-carboxilato

[0285] A una solución de *tert*-butilo 4-hidroxi-4-[4-(trifluorometilo)piridina-2-il]piperidina-1-carboxilato (2,00 g, 2,31 mmol) en piridina (15,9 ml) se enfrió en un baño de hielo se añadió lentamente cloruro de tionilo (0,84 ml, 12 mmol). La mezcla se dejó calentar a temperatura ambiente y se agitó durante la noche (17 h). La mezcla de reacción marrón se enfrió con agua de hielo y se extrajo con cloruro de metileno tres veces. Los extractos combinados se secaron (MgSO₄), se filtraron, y se concentraron. El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (0-10% de B durante 25 min. Botella A=hexanos, Botella B=EtOAc.) Para dar 404 mg (53%) del producto deseado en forma de aceite de color marrón claro. LC-MS calculado para C₁₆H₁₉F₃N₂O₂: (M+H) 329; encontrado 273,1 (M-tBu+1).

10 *Paso A-4*

[0286]

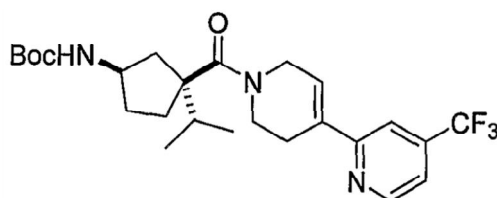


25 *4-(trifluorometilo)-1,2,3,6'-tetrahidro-2,4'-bipiridina*

[0287] *tert*-Butilo 4-(trifluorometilo)-3',6'-dihidro-2,4'-bipiridina-1'(2'H)-carboxilato (380,0 mg, 1,157 mmol) se disolvió en una solución 4 M de HCl en 1,4-dioxano (12,0 ml) para formar una solución transparente de color amarillo claro (a continuación nublado). Después de agitarse a temperatura ambiente durante 1 h, la mezcla de reacción se *concentró a vacío* para dar 389 mg de producto como una goma amarilla. LC-MS calculado para C₁₁H₁₁F₃N₂: (M+H) 229; encontrado 229,1.

Paso B

[0288]

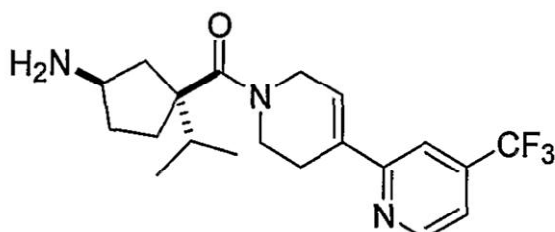


45 *tert*-Butilo ((1R,3S)-3-isopropilo-3-[(4-(trifluorometilo)-3',6'-dihidro-2,4'-bipiridina-1'(2'H)-il]carbonilo)ciclopentilo)carbamato

[0289] A una solución de (1S,3R)-3-[(*tert*-butoxicarbonilo)amino]-1-ácido isopropilciclopentanocarboxílico (0,288 g, 1,06 mmol) y 4-(trifluorometilo)-1',2',3',6'-tetrahidro-2,4'- dihidrocloruro de bipiridina (0,320 g, 1,06 mmol) en cloruro de metileno seco (11,5 ml) se añadió trietilamina (0,592 ml, 4,25 mmol) seguido de hexafluorofosfato de benzotriazol-1-iloxitris (dimetilamino)fosfonio (0,517 g, 1,17 mmol). Después de agitarse a temperatura ambiente durante la noche, la mezcla de reacción marrón se lavó con NaHCO₃ y salmuera, se secó (MgSO₄), se filtró, y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (30:70 de EtOAc/hexanos) para proporcionar una luz de producto sólido de color amarillo: 265 mg (52%). LC-MS calculado para C₂₅H₃₄F₃N₃O₃: (M+H) 482; encontrado 382,2 (M-Boc+1).

Paso C

[0290]



5

(1R,3S)-3-isopropilo-3-[[4-(trifluorometilo)-3,6'-dihidro-2,4'-bipiridina-1'(2'H)-il]carbonilo]ciclopentanamina

[0291] *terc-Butilo* ((1R,3S)-3-isopropilo-3-[[4-(trifluorometilo)-3',6'-dihidro-2,4'-bipiridina-1'(2'H)-il]carbonilo]ciclopentilo)carbamato (260,0 mg, 0,54 mmol) se disolvió en una solución 4 M de HCl en 1,4-dioxano (6 ml) para formar una solución transparente de color amarillo claro. Después de agitarse a temperatura ambiente durante 1 h, la mezcla de reacción se *concentró a vacío* para dar 300 mg de producto como la sal di-HCl. El sólido se trató con una solución 1 M de NaOH. La base libre se extrajo con cloruro de metileno tres veces. Los extractos combinados se secaron, se filtraron y se concentraron para proporcionar 194 mg (94%) de producto como una goma de color amarillo claro. LC-MS calculado para C₂₀H₂₆F₃N₃O (M+H) 382; encontrado 382,1.

Paso D

N-((1R,3S)-3-isopropilo-3-[[4-(trifluorometilo)-3',6'-dihidro-2,4'-bipiridina-1'(2'H)-il]carbonilo]ciclopentilo)-3-metiltetrahidro-2H-piran-4-amina

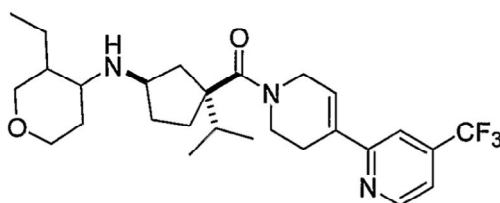
[0292] A una solución de (1R,3S)-3-isopropilo-3-[[4-(trifluorometilo)-3',6'-dihidro-2,4'-bipiridina-1'(2'H)-il]carbonilo]ciclopentanamina (51 mg, 0,13 mmol), 3-metiltetrahidro-4H-piran-4-ona (46 mg, 0,4 mmol) y trietilamina (0,037 ml, 0,27 mmol) en cloruro de metileno seco (5 ml) se trató con triacetoxiborohidruro de sodio (85 mg, 0,40 mmol) a temperatura ambiente bajo N₂ durante la noche. La reacción se inactivó con NaHCO₃ acuosa y se diluyó con cloruro de metileno. La capa orgánica se separó y la capa acuosa se extrajo con cloruro de metileno tres veces. Los extractos combinados se secaron sobre MgSO₄, se filtraron y se evaporaron a presión reducida. El producto bruto (90 mg) se hizo pasar a través de una almohadilla corta de gel de sílice (30:70 de MeOH/EtOAc). El filtrado se concentró y se separó por HPLC quiral para dar dos isómeros: primero isómero; segundo isómero: MS calculado para C₂₆H₃₆F₃N₃O₂: (M+H) 480; encontrado 480,1 para ambos isómeros.

Ejemplo 22

Preparación de 3-etilo-N-((1R, 3S)-3-isopropilo-3-[[4-(trifluorometilo)-3',6'-dihidro-2,4'-bipiridina-1'(2'H)-il]carbonilo]ciclopentilo)tetrahidro-2H-piran-4-amina

[0293]

40



45

[0294] El compuesto de título se preparó usando una secuencia análoga a la descrita para el Ejemplo 21. MS calculado para C₂₇H₃₈F₃N₃O₂: (M+H) 494; encontrado 494,2 para ambos isómeros.

50

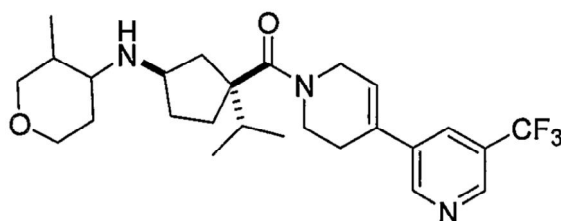
Ejemplo 23

Preparación de N-((1R,3S)-3-isopropilo-3-[[5-(trifluorometilo)-3',6'-dihidro-3,4'-bipiridina-1'(2'H)-il]carbonilo]ciclopentilo)-3-metiltetrahidro-2H-piran-4-amina

55

[0295]

60

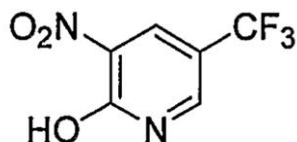


65

Paso, 4-1

5

[0296]



10

15

3-Nitro-5-(trifluorometilo)piridina-2-ol

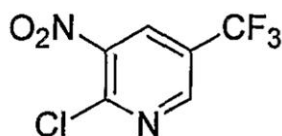
[0297] 5-(Trifluorometilo)piridina-2-ol (10,0 g, 61,31 mmol) se añadió a un ácido sulfúrico concentrado agitado (50,0 ml) a temperatura ambiente. La solución transparente resultante se colocó en un baño de agua con hielo, y se añadió nitrato de potasio (12,4 g, 123 mmol) lentamente mientras se mantenía la temperatura a 0°C. La mezcla resultante se calentó a 65°C durante 4 h antes de verter sobre hielo y se trató cuidadosamente con 50% de NaOH (83 ml) hasta pH=8. La solución acuosa se extrajo con EtOAc tres veces. Los extractos combinados se secaron, se filtraron y se concentraron para dar 9,78 (77%) de producto bruto (> 90% de pureza) como un sólido amarillo. La purificación adicional por trituración con EtOAc proporcionó 8,40 g de producto puro. LC-MS calculado para C₆H₃F₃N₂O₃: (M+H) 209; encontrado 209,0.

25

Paso A-2

[0298]

30



35

2-cloro-3-nitro-5-(trifluorometilo)piridina

40

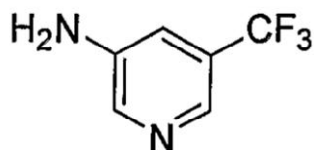
[0299] A una solución de cloruro de fosforilo (2,0 ml, 21,2 mmol) y quinolina (1,30 ml, 10,8 mmol) se añadió polvo sólido 3-nitro-5-(trifluorometilo)piridina-2-ol (4,00 g, 18,3 mmol) (95% de pureza). La suspensión espesa de color marrón oscuro resultante se calentó a reflujo durante 4 h y se convirtió gradualmente en una solución de color marrón oscuro muy nublado. Después de enfriarse a 100°C, se añadió lentamente agua (11 ml) a la mezcla que se enfrió adicionalmente hasta temperatura ambiente y se neutralizó con cuidado con Na₂CO₃. La solución resultante se extrajo con EtOAc tres veces. Los extractos se combinaron, se secaron sobre MgSO₄, se filtraron, y se evaporaron *a vacío*. El residuo se purificó por cromatografía flash en gel de sílice (EtOAc/hexanos 30:70) para proporcionar 2,28 g del producto deseado.

45

Paso A-3

[0300]

55



60

5-(trifluorometilo)piridina-3-amina

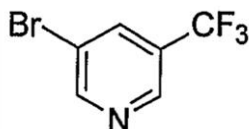
65

[0301] A una solución de 2-cloro-3-nitro-5-(trifluorometilo)piridina (1,25 g, 5,518 mmol) en metanol (25,0 ml) bajo N₂

se añadió paladio (1,17 g, 1,10 mmol) (10% en peso seco sobre carbón activo húmedo). La mezcla de reacción se colocó en un aparato Parr y se hidrogenó a 50 psi durante 90 min. El catalizador se separó por filtración a través de un lecho de celite. El filtrado se concentró para dar un producto bruto (1,08 g) que era lo suficientemente puro (> 98% por HPLC) sin purificación adicional. LC-MS calculado para $C_6H_5F_3N_2$: (M+H) 163; encontrado 163,1.

Paso A-4

[0302]

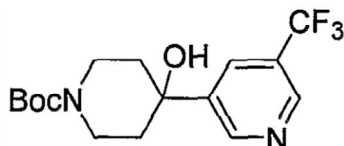


3-Bromo-5-(trifluorometilo)piridina

[0303] Se añadió una solución de nitrito de sodio (402 mg, 5,83 mmol) en agua (6,8 ml) lentamente a una suspensión de 5-(trifluorometilo)piridina-3-amina (947 mg, 5,55 mmol) en bromuro de hidrógeno (solución acuosa al 48%, 1,57 ml) en baño de agua con hielo. Después de agitarse durante 10 min, la solución de color naranja de diazo resultante se transfirió directamente, pero lentamente, a una mezcla en agitación de bromuro de cobre(I) (876 mg, 6,11 mmol) y bromuro de hidrógeno (solución acuosa al 48%, 0,38 ml). La mezcla marrón resultante se calentó a 60°C durante 1 h. Después de enfriarse a temperatura ambiente, la mezcla se diluyó con cloruro de metileno, se lavó con NaOH al 50% (hasta pH=11), y agua. La capa acuosa se extrajo de nuevo con cloruro de metileno. Los extractos orgánicos combinados se concentraron cuidadosamente al vacío para proporcionar el producto en bruto sin purificación.

Paso A-5

[0304]

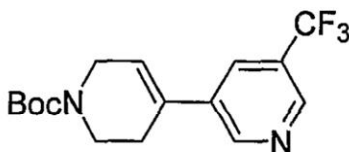


terc-Butilo 4-hidroxi-4-[5-(trifluorometilo)piridina-3-il]piperidina-1-carboxilato

[0305] A una solución ligeramente turbia de 5-3-bromo piridina (trifluorometilo) (2,20 g, 30% de pureza, 2,92 mmol) en cloruro de metileno seco (15,0 ml) a -78°C se añadió una solución 1,6 M de *n*-Butilo-litio en hexanos (1,99 ml). Después de agitarse durante 30 min a -78°C, una solución de *terc*-Butilo-4-oxo-1-piperidincarboxilato de etilo (0,534 g, 2,65 mmol) en cloruro de metileno seco (3,0 ml) se añadió gota a gota. La reacción se agitó a -78°C durante 1,5 h y se inactivó con NH_4Cl acuosa. La solución resultante se extrajo con cloruro de metileno tres veces. Las capas orgánicas combinadas se secaron, se filtraron y se concentraron. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (50:50 de EtOAc/hexanos) para dar 330 mg (25%) del producto deseado como un aceite amarillo. LC-MS calculado para $C_{16}H_{21}F_3N_2O_3$: (M+H) 347; encontrado 247,1 (M-Boc+1).

Paso A-6

[0306]

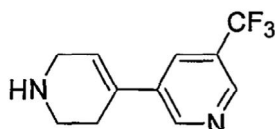


de *terc*-Butilo 5-(trifluorometilo)-3',6'-dihidro-3,4' biperidina-1'(2'H)-carboxilato

[0307] A una solución de *tert* butilo 4-hidroxi-4-[5-(trifluorometilo)piridina-3-il]piperidina-1-carboxilato (300 mg, 0,433 mmol) en piridina (3,00 ml) enfriada en un baño de hielo se añadió cloruro de tionilo (0,158 ml, 2,16 mmol). Después de agitarse a temperatura ambiente durante la noche (16 h), la mezcla de reacción marrón se enfrió con agua de hielo y se extrajo con cloruro de metileno tres veces. Los extractos combinados se secaron (MgSO_4), se filtraron, y se concentraron. La purificación por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (0 - 20% de B durante 35 min. Botella A = hexanos, Botella B = EtOAc) proporcionó 65 mg (46%) del producto deseado como un aceite de color amarillo claro. LC-MS calculado para $\text{C}_{16}\text{H}_{19}\text{F}_3\text{N}_2\text{O}_2$: (M+H) 329; encontrado 329,1.

Paso A-7

[0308]

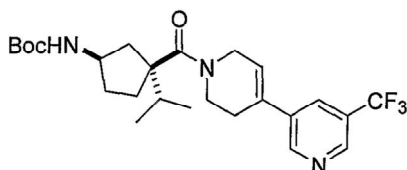


5-(Trifluorometilo)-1', 2',,3',6'-tetrahidro-3,4'bipiridina

[0309] *tert*-Butilo 5-(trifluorometilo)-3',6'-dihidro-3,4' bipiridina-1'(2'H)-carboxilato (50,0 mg, 0,152 mmol) se disolvió en una solución 4 M de HCl en 1,4-dioxano (2 ml) para formar una solución transparente de color amarillo claro (nublado a continuación). Después de agitarse a temperatura ambiente durante 1 h, la mezcla de reacción se *concentró a vacío* para dar 40,0 mg (87%) de producto como una goma amarilla. LC-MS calculado para $\text{C}_{11}\text{H}_{11}\text{F}_3\text{N}_2$: (M+H) 229; encontrado 229,0.

Paso B

[0310]

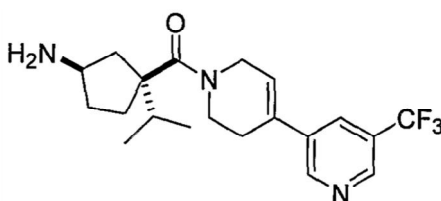


tert-Butilo((1R,3S)-3-isopropilo-3-[[5-(trifluorometilo)-3',6'-dihidro-3,4'-bipiridina-1'(2'H)-il]carbonilo)ciclopentilo)carbarnato

[0311] A una solución de (1S,3R)-3-[(*tert*-butoxicarbonilo)amino]-1-ácido isopropilciclopentanocarboxílico (40,0 mg, 0,147 mmol) y 5-(trifluorometilo)-1', 2',3' se añadió, 6'-tetrahidro-3,4'bipiridina-diclorhidrato (44,4 mg, 0,147 mmol) en cloruro de metileno seco (2,5 ml) de trietilamina (0,103 ml, 0,737 mmol) seguido de benzotriazol-1-iloxitris (dimetilamino) hexafluorofosfato de fosfonio (71,7 mg, 0,162 mmol). Después de agitarse a temperatura ambiente durante la noche, la reacción se inactivó con NaHCO_3 acuosa. La solución resultante se extrajo con cloruro de metileno tres veces. Los extractos combinados se secaron, se filtraron y se concentraron. El residuo se purificó por columna de gel de sílice (30:70 de EtOAc/hexanos, después elución de gradiente hasta 50:50 EtOAc/hexanos) para proporcionar un producto de gel de color amarillo pálido: 24 mg (34%). LC-MS calculado para $\text{C}_{25}\text{H}_{34}\text{F}_3\text{N}_3\text{O}_3$: (M+H) 482; encontrado 382,0 (M-Boc+1).

Paso C

[0312]



5 *(1R,3S)*-3-isopropilo-3-[[5-(trifluorometilo)-3',6'-dihidro-3,4'-bipiridina-1'(2'H)-il]carbonilo]ciclopentanamina
 [0313] *terc-Butilo* ((1*R,3S*)-3-isopropilo-3-[[5-(trifluorometilo)-3',6'-dihidro-3,4'-bipiridina-1'(2'H)-
 il]carbonilo]ciclopentilo)carbamato (24,0 mg, 0,0498 mmol) se disolvió en una solución 4 M de HCl en 1,4-dioxano
 (2,0 ml) para formar una solución transparente de color amarillo claro. Después de agitarse a temperatura ambiente
 durante 1 h, la mezcla de reacción se concentró a vacío. El residuo se trató con una solución 1 M de NaOH y la
 10 solución se extrajo con cloruro de metileno tres veces. Los extractos se secaron, se filtraron y se concentraron para
 proporcionar 28 mg de producto como un sólido amarillo claro. LC-MS calculado para C₂₀H₂₆F₃N₃O: (M+H) 382;
 encontrado 382.1.

Paso D

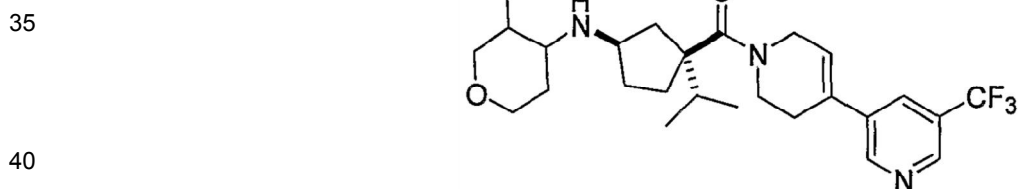
15 *N*-((1*R,3S*)-3-isopropilo-3-[[5-(trifluorometilo)-3',6'-dihidro-3,4'-bipiridina-1'(2'H)-il]carbonilo]ciclopentilo)-3-
 metiltetrahidro-2H-piran-4-amina

[0314] A una solución de (*1R,3S*)-3-isopropilo-3-[[5-(trifluorometilo)-3',6'-dihidro-3,4'-bipiridina-1'(2'H)-
 il]carbonilo]ciclopentanamina (9,0 mg, 0,024 mmol), 3-metiltetrahidro-4H-piran-4-ona (8,1 mg, 0,071 mmol) y
 20 trietilamina (0,0066 ml, 0,047 mmol) en cloruro de metileno seco (2,0 ml) se añadió triacetoxiborohidruo de sodio
 (15,0 mg, 0,071 mmol). Después de agitarse a temperatura ambiente durante la noche, la reacción se inactivó con
 NaHCO₃ acuoso y se diluyó con cloruro de metileno. La capa orgánica se separó y la capa acuosa se extrajo con
 cloruro de metileno tres veces. Las capas orgánicas se combinaron, se secaron sobre MgSO₄, se filtraron y se
 25 evaporaron a presión reducida. El producto en bruto se purificó por columna de gel de sílice (30:70 de MeOH/EtOAc)
 para proporcionar el producto puro. MS calculado para C₂₆H₃₆F₃N₃O₂: (M+H) 480; encontrado 480,1.

Ejemplo 24

30 **Preparación de 3-etilo-N-((1*R,3S*)-3-isopropilo-3-[[5-(trifluorometilo)-3',6'-dihidro-3,4'-bipiridina-1'(2'H)-
 il]carbonilo]ciclopentilo)tetrahidro-2H-piran-4-amina**

[0315]

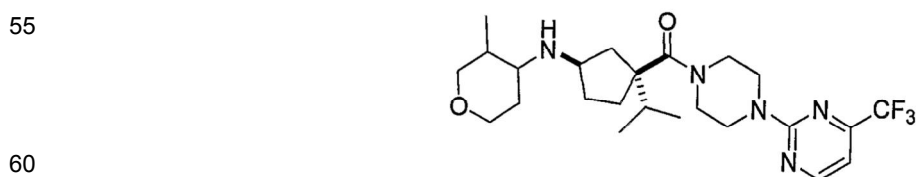


45 [0316] El compuesto de título se preparó usando una secuencia análoga a la descrita para el Ejemplo 23. MS
 calculado para C₂₇H₃₈F₃N₃O₂: (M+H) 494; encontrado 494,2.

Ejemplo 25

50 **Preparación de N-((1*R,3S*)-3-isopropilo-3-[[4-[4-(trifluorometilo)pirimidina-2-il]piperazina-1-
 il]carbonilo]ciclopentilo]-3-metiltetrahidro-2H-piran-4-amina**

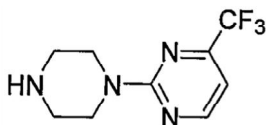
[0317]



Paso A

65 [0318]

5



10 *2-Piperazina-1-il-4-(trifluorometilo) pirimidina*

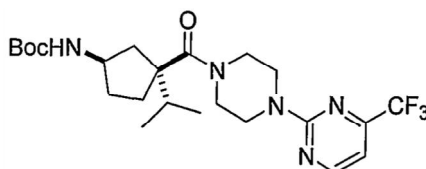
10

15 **[0319]** Una solución de 2-cloro-4-(trifluorometilo)pirimidina (2,0 g, 11 mmol), piperazina (2,8 g, 33 mmol) y trietilamina (3,0 ml, 22 mmol) en DMF (10 ml) se agitó a 100°C en un tubo sellado durante la noche. Después de la eliminación de la mayor parte del disolvente, el residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (EtOAc a EtOAc/MeOH/NET₃ 9/1/0,5) para dar 1,48 g (56%) del producto deseado. MS calculado para C₉H₁₁F₃N₄: (M+H) 233; encontrado 233,1.

20 *Paso B*

20 **[0320]**

20



25

30 *terc-Butilo [(1R,3S)-3-isopropilo-3-({4-[4-(trifluorometilo)pirimidina-2-il]piperazina-1-il}carbonilo)ciclopentilo]carbamato*

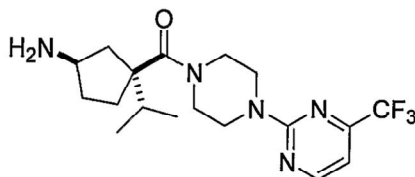
30

35 **[0321]** A una solución de 2-piperazina-1-il-4-(trifluorometilo)pirimidina (250 mg, 1,08 mmol), (1S,3R)-3-[(terc-butoxicarbonilo)amino]-1-ácido isopropilciclopentanocarboxílico (300 mg, 1,1 mmol) y trietilamina (0,45 ml, 3,2 mmol) en cloruro de metileno (10 ml) se añadió hexafluorofosfato de benzotriazol-1-iloxitris (dimetilamino) fosfonio (520 mg, 1,2 mmol). Después de agitarse durante la noche, la reacción se inactivó con solución saturada de NaHCO₃. La solución resultante se extrajo con EtOAc tres veces. Las capas orgánicas combinadas se secaron (MgSO₄) y se concentraron. La purificación por cromatografía en columna sobre gel de sílice (EtOAc al 20%-40%/hexanos) proporcionó 290 mg de producto deseado. MS calculado para C₂₃H₃₄F₃N₅O₃: (M+H) 486; encontrado 386,1 (M-Boc+1).

40 *Paso C*

40 **[0322]**

45



50

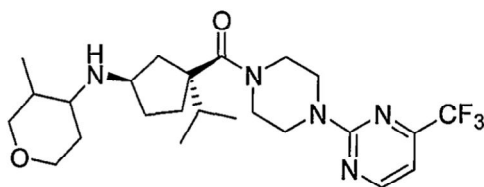
55 *(1R,3S)-3-isopropilo-3-({4-[4-(trifluorometilo)pirimidina-2-il]piperazina-1-il}carbonilo)ciclopentanamina*

55 **[0323]** *terc-Butilo* [(1R,3S)-3-isopropilo-3-({4-[4-(trifluorometilo)pirimidina-2-il]piperazina-1-il}carbonilo)ciclopentilo]carbamato (290 mg, 0,60 mmol) se disolvió en una solución 4,0 M de HCl en 1,4-dioxano (10 ml). Después de agitarse a temperatura ambiente durante 1 h, la mezcla se concentró para dar 270 mg de producto deseado. MS calculado para C₁₈H₂₆F₃N₅O: (M+H) 386; encontrado 386,1.

60 *Paso D*

60 **[0324]**

65



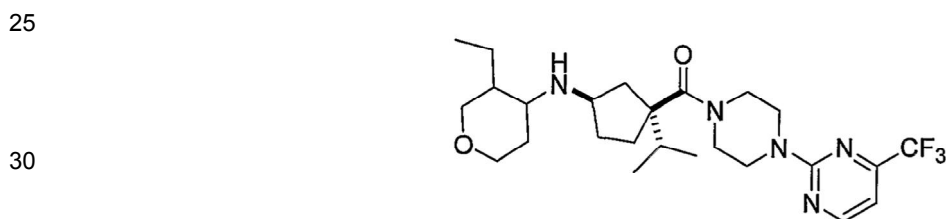
5 *N*-[(1*R*,3*S*)-3-isopropilo-3-({4-[4-(trifluorometilo)pirimidina-2-il]piperazina-1-il}carbonilo)ciclopentilo]-3-metiltetrahidro-2*H*-piran-4-amina

10 **[0325]** A una solución de (1*R*,3*S*)-3-isopropilo-3-({4-[4-(trifluorometilo)pirimidina-2-il]piperazina-1-il}carbonilo) dihidrocloruro de ciclopentanainina - (135,0 mg, 0,29 mmol), 3-metiltetrahidro-4*H*-piran-4-ona (100 mg, 0,88 mmol) y trietilamina (0,16 ml, 1,2 mmol) en cloruro de metileno (10 ml) se añadió triacetoxiborohidruro de sodio (190 mg, 0,88 mmol). Después de agitarse a temperatura ambiente durante la noche, la reacción se inactivó con solución saturada de NaHCO₃. La solución resultante se extrajo con EtOAc tres veces. Las capas orgánicas combinadas se secaron (MgSO₄) y se concentraron. El residuo se purificó por cromatografía flash en gel de sílice (EtOAc a EtOAc/ET₃N=10:0,1) para dar el producto deseado como una mezcla de dos isómeros. Los dos isómeros se separaron por HPLC quiral para dar el isómero 1 y el isómero 2. MS calculado para C₂₄H₃₆F₃N₅O₂: (M+H) 484; encontrado 484,1.

Ejemplo 26

20 **Preparación de 3-etilo-*N*-[(1*R*, 3*S*)-3-isopropilo-3-({4-[4-(trifluorometilo)pirimidina-2-il]piperazina-1-il} il carbonilo)ciclopentilo]tetrahidro-2*H*-piran-4-amina**

[0326]

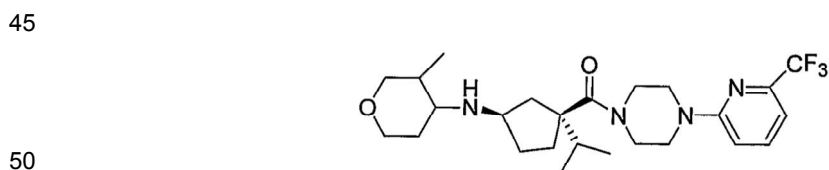


35 **[0327]** El compuesto de título se preparó usando una secuencia análoga a la descrita para el Ejemplo 25. MS calculado para C₂₅H₃₈F₃N₅O₂: (M+H) 498; encontrado 498,1.

Ejemplo 27

40 **Preparación de *N*-[(1*R*,3*S*)-3-isopropilo-3-(4-[6-(trifluorometilo)piridina-2-il]piperazina-1-il carbonilo)ciclopentilo]-3-metiltetrahidro-2*H*-piran-4-amina**

[0328]



Paso A

[0329]

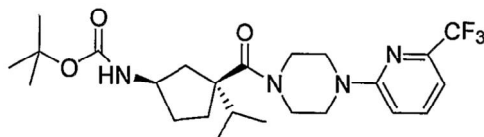


65 *1*-[6-(trifluorometilo)piridina-2-il]piperazina

[0330] Una solución de 2-cloro-6- piridina (trifluorometilo) (1,0 g, 5,5 mmol), piperazina (1,4 g, 16,0 mmol), y trietilamina (1,5 ml, 11,0 mmol) se mezclaron en DMF (10 ml) en un tubo cerrado. La mezcla se calentó a 100°C durante la noche. La mezcla de reacción se concentró y se sometió a cromatografía sobre gel de sílice (acetato de etilo para AE/MeOH/ET₃ N=9:1:0,5) para dar 1,05 g del producto deseado. MS calculado para C₁₀H₁₂F₃N₃: (M+H) 232,1; encontrado 232,1.

Paso B

[0331]

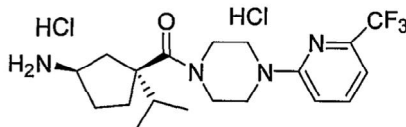


tert-Butilo [(1R,3S)-3-isopropilo-3-(4-[6-(trifluorometilo)piridina-2-il]piperazina-1-ilcarbonilo)ciclopentilo]carbamato

[0332] A una solución de 1-[6-(trifluorometilo)piridina-2-il]piperazina(249 mg, 1,08 mmol), (1S,3R)-3-[(*tert*-butoxicarbonilo)amino]-1-ácido isopropilciclopentanocarboxílico (300 mg, 1,10 mmol), trietilamina (0,45 ml, 3,2 mmol) en cloruro de metileno (10 ml) hexafluorofosfato se añadió benzotriazol-1-iloxitris (dimetilamino) fosfonio (524 mg, 1,18 mmol). Después de agitarse durante la noche, la reacción se inactivó con sodio saturado NaHCO₃. La solución resultante se extrajo con EtOAc tres veces. Las capas orgánicas combinadas se secaron (MgSO₄) y se concentraron. La purificación por cromatografía en columna sobre gel de sílice (20% AE/hex a 40% AE/hexanos) proporcionó 310 mg del producto deseado. MS calculado para C₂₄ H₃₆F₃N₄O₃: (M+H) 485,3; encontrado 485,3.

Paso C

[0333]

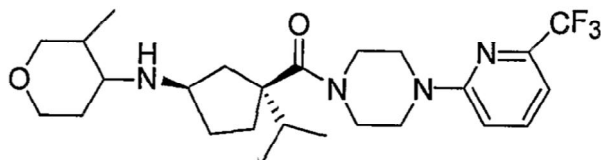


(1R,3S)-3-isopropilo-3-(4-[6-(trifluorometilo)piridina-2-il]piperazina-1-ilcarbonilo)dihidrocloruro de ciclopentanamina

[0334] *tert*-Butilo [(1R,3S)-3-isopropilo-3-(4-[6-(trifluorometilo)piridina-2-il]piperazina-1-ilcarbonilo)ciclopentilo]carbamato (300 mg, 0,62 mmol) se disolvió en una solución 4,0 M de HCl en 1,4-dioxano (10 ml). Después de agitarse a temperatura ambiente durante 1 h, la solución se concentró para dar 260 mg de producto deseado. MS calculado para C₁₉H₂₇F₃N₄O: (M+H) 385,2; encontrado 385,2.

Paso D

[0335]



N-[(1R,3S)-3-isopropilo-3-(4-[6-(trifluorometilo)piridina-2-il]piperazina-1-ilcarbonilo)ciclopentilo]-3-metiltetrahidro-2H-piran-4-amina

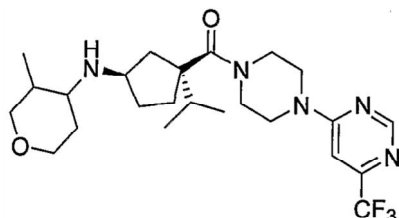
[0336] A una solución de (1R,3S)-3-isopropilo-3-(4-[6-(trifluorometilo)piridina-2-il]piperazina-1-ilcarbonilo)ciclopentanamina diclorhidrato (120 mg, 0,26 mmol), 3-metiltetrahidro-4H-piran-4-ona (75 mg, 0,66 mmol), trietilamina (0,15 ml, 1,0 mmol) en cloruro de metileno (8 ml) se añadió triacetoxiborohidruro de sodio (0,17 g, 0,79 mmol). Después de agitarse a temperatura ambiente durante la noche, la mezcla de reacción se diluyó con agua y se extrajo con acetato de etilo tres veces, se secó con sulfato de sodio, se filtró, y se concentró a vacío. El residuo bruto se purificó por cromatografía en columna flash (acetato de etilo para EtOAc/ET₃ N=10:0,1) para dar el producto deseado (100 mg,

79%). LCMS calculado para $C_{25}H_{38}F_3N_4O_2$: (M+1) 483,2; encontrado 483,2.

Ejemplo 28

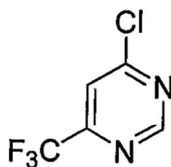
Preparación de N-[(1R,3S)-3-isopropilo-3-(4-[6-(trifluorometilo)pirimidina-4-il]piperazina-1-ilcarbonilo)ciclopentilo]-3-metiltetrahidro 2H piran-4-amina

[0337]



Paso A

[0338]

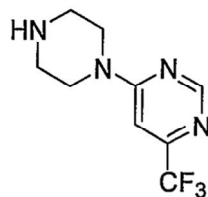


4-Cloro-6-(trifluorometilo)pirimidina

[0339] Una solución de 6-(trifluorometilo)pirimidina-4-ol (5,0 g, 30,5 mmol), cloruro de fosforilo (3,41 ml, 36,6 mmol), y quinolina (2,16 ml, 18,3 mmol) en tolueno (50 ml) se agitó a 100°C durante 5 h. La reacción se diluyó con agua y se extrajo con acetato de etilo tres veces, se secó con sulfato de sodio, se filtró, y se concentró *a vacío*. El residuo bruto se purificó por cromatografía en columna flash (10% EtOAc/hexano) para producir el producto deseado (1,20 g, 21,6%). 1H RMN (400 MHz, $CDCl_3$): 9,21 ppm (1H, s), 7,78 (1H, s).

Paso B

[0340]

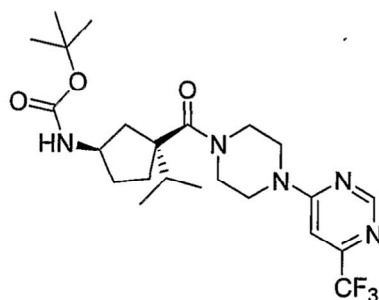


4-Piperazina-1-il-6-(trifluorometilo)pirimidina

[0341] Una solución de 4-cloro-6-(trifluorometilo)pirimidina (1,0 g, 5,48 mmol), piperazina (2,36 g, 27,4 mmol), y trietilamina (2,29 ml, 16,4 mmol) en DMF (20 ml) se agitó a 100°C durante 5 h. La solución de reacción se diluyó con agua y se extrajo con acetato de etilo tres veces, se secó con sulfato de sodio, se filtró, y se concentró *a vacío*. El residuo bruto se purificó por cromatografía en columna flash (MeOH al 10%/5% Et_3N /EtOAc) para dar el producto deseado (720 mg, 56,6%). LCMS calculado para $C_9H_{12}F_3N_4$: (M+1) 233,1; encontrado 233,1.

Paso C

[0342]

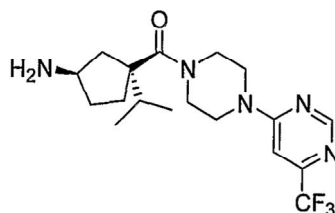


terc-Butilo [(1R,3S)-3-isopropilo-3-(4-[6-(trifluorometilo)pirimidina-4-il]piperazina-1-ilcarbonilo)ciclopentilo]carbamato

[0343] Una solución de 4-piperazina-1-il-6-(trifluorometilo)pirimidina (1,0 g, 4,31 mmol), (1S,3R)-3-[(*terc*-butoxicarbonilo)amino]-1-ácido isopropilciclopentanocarboxílico (1,75 g, 6,46 mmol), benzotriazol-1-iloxitris (dimetilamino) hexafluorofosfato de fosfonio (2,86 g, 6,46 mmol), y trietilamina (1,20 ml, 8,61 mmol) en cloruro de metileno (10 ml) se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla de reacción se diluyó con cloruro de metileno, se lavó con salmuera, se secó con sulfato de sodio, se filtró, y se concentró a vacío. El residuo bruto se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida para dar el producto deseado (800 mg, 38,3%). LCMS calculado para $C_{23}H_{35}F_3N_5O_3 \cdot (M+1)$ 486,2; encontrado 486,2.

Paso D

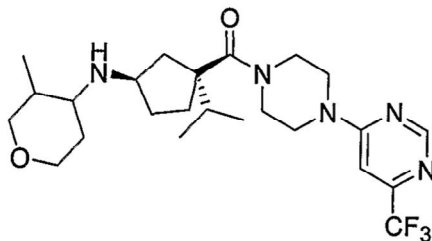
[0344]



[0345] Una solución de *terc*-butilo [(1R,3S)-3-isopropilo-3-(4-[6-(trifluorometilo)pirimidina-4-il]piperazina-1-ilcarbonil)ciclopentilo]carbamato (800 mg, 1,65 mmol) disuelta en 4 M de HCl en 1,4-dioxano (10 ml, 40 mmol) se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. La mezcla de reacción se diluyó con cloruro de metileno, se lavó con solución saturada de $NaHCO_3$, se secó con sulfato de sodio, se filtró, y se *concentró a vacío*. El residuo bruto se purificó por cromatografía en columna flash para dar el producto deseado (0,6 g, 99%). LCMS calculado para $C_{18}H_{27}F_3N_5O \cdot (M+1)$ 386,2; encontrado 386,2.

Paso E

[0346]



N-[(1R,3S)-3-isopropilo-3-(4-[6-(trifluorometilo)pirimidina-4-il]piperazina-1-ilcarbonilo)ciclopentilo]-3-metiltetrahydro-2H-piran-4-amina

[0347] A una solución de (1R,3S)-3-isopropilo-3-(4-[6-(trifluorometilo)pirimidina-4-il]piperazina-1-ilcarbonilo)ciclopentanamina (120 mg, 0,30 mmol), 3-metiltetrahydro-4H-piran-4-ona (120 mg, 0,90 mmol), y trietilamina (0,12 ml, 0,90 mmol) en cloruro de metileno (20 ml) se añadió triacetoxiborohidruro de sodio (0,19 g, 0,90 mmol). Después de agitarse a temperatura ambiente durante la noche, la mezcla de reacción se diluyó con cloruro de metileno, se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía flash para proporcionar el producto deseado como una mezcla de cuatro isómeros. LCMS calculado

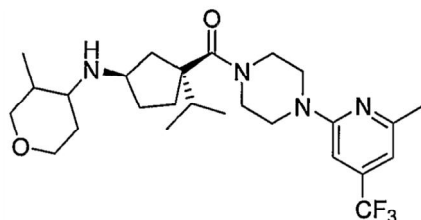
para $C_{24}H_{36}F_3N_5O_2:(M+1)$ 484,2; encontrado 484,2 de cuatro isómeros.

Ejemplo 29

5 **Preparación de N-[(1R,3S)-3-isopropilo-3-(4-[6-metilo-4-(trifluorometilo)piridina-2-il]piperazina-1-ilcarbonilo)ciclopentilo]-3-metiltetrahydro 2H-piran-4-amina**

[0348]

10



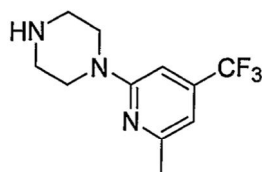
15

20

Paso A

[0349]

25



30

35

1-[6-metilo-4-(trifluorometilo)piridina-2-il]piperazina

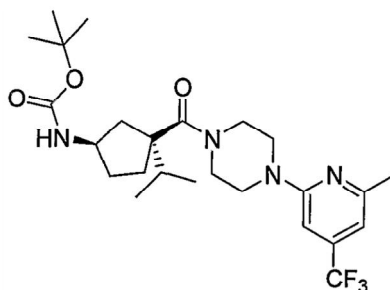
40

[0350] Una solución de 2-cloro-6-metilo-4-(trifluorometilo)piridina (1,0 g, 5,11 mmol), piperazina (1,32 g, 15,3 mmol), y trietilamina (0,71 ml, 5,1 mmol) se mezclaron en 1, 4-dioxano (10 ml). Después de agitarse a 100°C durante 5 h, la solución de reacción se diluyó con agua y se extrajo con acetato de etilo tres veces, se secó con sulfato de sodio, se filtró, y se concentró a *vacío*. El residuo bruto se purificó por cromatografía en columna flash (MeOH al 10%/5% $Et_3N/EtOAc$) para dar el producto deseado (880 mg, 70,2%). LCMS calculado para $C_{11}H_{15}F_3N_3:(M+1)$ 246,1; encontrado 246,1.

45 *Paso B*

[0351]

50



55

60

tert-Butilo[(1R,3S)-3-isopropilo-3-(4-[6-metilo-4-(trifluorometilo)piridina-2-il]piperazina-1-ilcarbonilo)ciclopentilo]carbamato

65

[0352] A una solución de 1-[6-metilo-4-(trifluorometilo)piridina-2-il]piperazina (280 mg, 1,1 mmol), (1S,3R)-3-[(terc-butoxicarbonilo)amino]-1-ácido isopropilciclopentanocarboxílico (460 mg, 1,7 mmol) en cloruro de metileno (30 ml) se añadió benzotriazol-1-iloxitris (dimetilamino) fosfonio (0,60 g, 1,4 mmol), y trietilamina (0,20 g, 2,0 mmol). Después

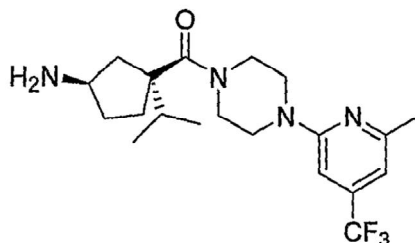
de agitarse durante la noche, la mezcla de reacción se diluyó con cloruro de metileno, se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y se concentró. El residuo bruto se purificó por cromatografía en cromatografía de columna flash para proporcionar el producto deseado (200 mg, 35,1%). LCMS calculado para $C_{25}H_{37}F_3N_4O_3:(M+1)$ 499,3; encontrado 499,2.

5

Paso C

[0353]

10



15

(1R,3S)-3-isopropilo-3-(4-[6-metilo-4-(trifluorometilo)piridina-2-il]piperazina-1-ilcarbonilo)ciclopentanamina

20

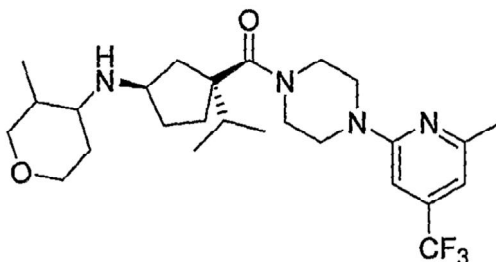
[0354] Una solución de terc-butilo [(1R,3S)-3-isopropilo-3-(4-[6-metilo-4-(trifluorometilo)piridina-2-il]piperazina-1-ilcarbonilo)ciclopentilo]carbamato (200 mg, 1,65 mmol) disuelta en 4 M de HCl en 1,4-dioxano (10 ml, 40 mmol) se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. La reacción se diluyó con cloruro de metileno, se lavó con solución saturada de $NaHCO_3$, se seca con sulfato de sodio, se filtró, y se concentró a vacío para proporcionar el producto deseado (0,15 g, 94%). LCMS calculado para $C_{20}H_{30}F_3N_4O:(M+1)$ 399,2; encontrado 399,2.

25

Paso D

[0355]

30



35

40

N-[(1R,3S)-3-isopropilo-3-(4-[6-metilo-4-(trifluorometilo)piridina-2-il]piperazina-1-ilcarbonilo)ciclopentilo]-3-metiltetrahydro-2H-piran-4-amina

45

[0356] A una solución de (1R, 3S)-3-isopropilo-3-(4-[6-metilo-4-(trifluorometilo)piridina-2-il]piperazina-1-ilcarbonilo)ciclopentanamina (120 mg, 0,30 mmol), 3-metiltetrahydro-4H-piran-4-ona (100 mg, 0,90 mmol), y trietilamina (0,12 ml, 0,90 mmol) en cloruro de metileno (20 ml) se añadió triacetoxiborohidruro de sodio (0,19 g, 0,90 mmol). Después de agitarse a temperatura ambiente durante la noche, la mezcla de reacción se diluyó con cloruro de metileno, se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía flash para proporcionar el producto deseado como una mezcla de cuatro isómeros. LCMS calculado para $C_{26}H_{39}F_3N_4O_2:(M+1)$ 497,3; encontrado 497,2 de cuatro isómeros.

50

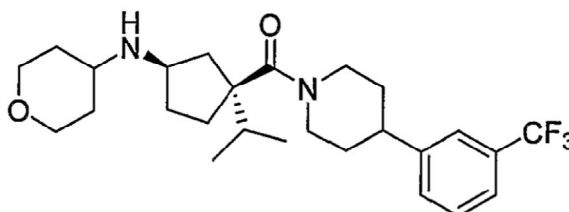
Ejemplo 30

Preparación de N-[(1R,3S)-3-isopropilo-3-(4-[3-(trifluorometilo)fenilo]piperidina-1-ilcarbonilo)ciclopentilo]tetrahydro-2H-piran-4-amina

55

[0357]

60



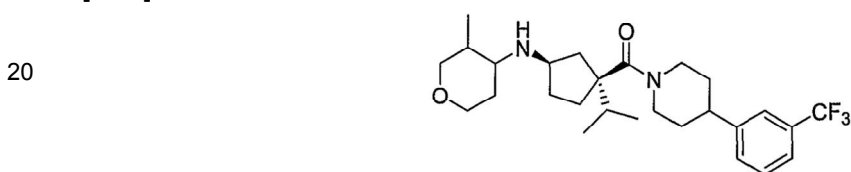
65

5 **[0358]** A una solución de N-((1R,3S)-3-isopropilo-3-[4-[3-(trifluorometilo)fenilo]-3,6-dihidropiridina-1(2H)-il]carbonilciclopentilo)tetrahidro-2H-piran-4-amina (12,0 mg, 0,026 mmol) en metanol (1,0 ml) en N₂ se añadió
 10 paladio (5,5 mg) (peso en seco 10% sobre carbono activado húmedo). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente bajo H₂ (1 atm) durante la noche (22 h) y se filtró a través de celite. El celite se lavó con cloruro de metileno y el filtrado se concentró para dar el producto deseado (11,9 mg, 99%). MS calculado para C₂₆H₃₈F₃N₂O₂: (M+H) 467,3; encontrado 467,2.

Ejemplo 31

15 **Preparación de N-[(1R,3S)-3-isopropilo-3-(4-[3-(trifluorometilo)fenilo]piperidina-1-ilcarbonilo)ciclopentilo]-3-metiltetrahidro-2H-piran-4-amina**

[0359]

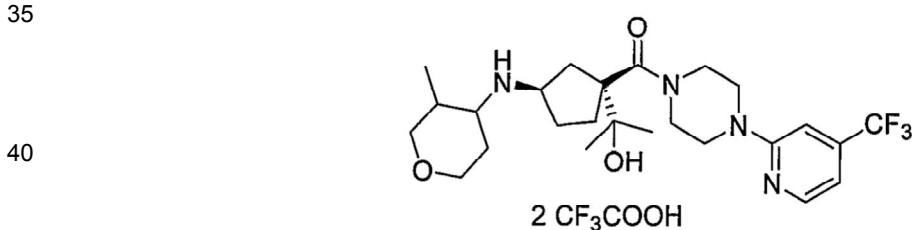


25 **[0360]** El compuesto de título se preparó usando procedimientos análogos a los descritos para el Ejemplo 30. MS calculado para C₂₇H₃₉F₃N₂O₂: (M+H) 481,3; encontrado 481,3.

Ejemplo 32

30 **Preparación de 2-[(1R,3S)-3-[(3-metiltetrahidro-2H-piran-4-il)amino]-1-(4-[4-(trifluorometilo)piridina-2-il]piperazina-1-ilcarbonilo)ciclopentilo]propan-2-ol bis(trifluoroacetato)**

[0361]



45

Paso A

[0362]



55

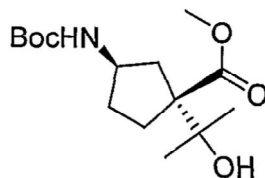
Metilo (1R, 4S)-4-[(terc-butoxicarbonilo)amino]-1-(1-hidroxi-1-metiletilo)ciclopent-2-eno-1-carboxilato

60 **[0363]** A una solución 1,00 M de hexametildisilazida de litio en tetrahidrofurano (45 ml) agitándose a -78°C se añadió una solución de metilo (1R, 4S)-4-[(terc-butoxicarbonilo)amino]ciclopent-2-eno-1-carboxilato (5,0 g, 21 mmol) en tetrahidrofurano (40 ml). La mezcla dorada resultante se calentó a -28°C a -23°C (CCl₄/hielo seco) y se agitó durante
 65 30 min. La solución de reacción se enfrió a se añadió -78°C y acetona anhidra (1,8 ml, 25 mmol). Después de la adición, la mezcla de reacción se mantuvo en un CCl₄/baño de hielo seco y se dejó calentar a temperatura ambiente durante la noche. La solución oscura se inactivó con NH₄Cl saturada y se extrajo con éter tres veces. Los extractos combinados se secaron, se filtraron y se concentraron. El residuo bruto se purificó por cromatografía en columna

flash (EtOAc/hexano) para dar el producto deseado (1,4 g, 22,6%).

Paso B

5 [0364]

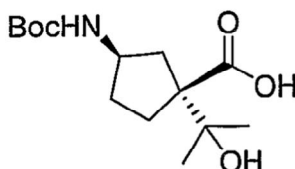


15 *Metilo (3S)-3-[(terc-butoxicarbonilo)amino]-1-(1-hidroxi-1-metiletilo)ciclopentanocarboxilato*

[0365] Metilo (4S)-4-[(terc-butoxicarbonilo)amino]-1-(1-hidroxi-1-metiletilo)ciclopent-2-eno-1-carboxilato (1,4 g, 4,7 mmol) se disolvió en etanol (30 ml) en un matraz de Parr y se purgó con N₂. Se añadió 10% de paladio sobre carbono (0,14 g) y la mezcla se agitó durante la noche bajo nitrógeno a 50 psi. La mezcla se filtró a través de celite, se lavó con cloruro de metileno y se concentró para dar el producto deseado (1,06 g, 86%).

Paso C

25 [0366]



30

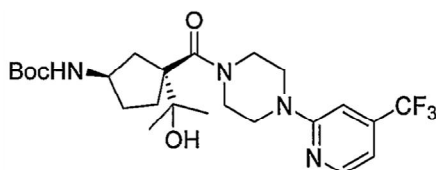
(3S)-3-[(terc-butoxicarbonilo)amino]-1-(1-hidroxi-1-metiletilo)ciclopentanocarboxílico

35 [0367] A una solución de metilo (3S)-3-[(terc-butoxicarbonilo)amino]-1-(1-hidroxi-1-metiletilo)ciclopentanocarboxilato (1,0 g, 3,3 mmol) en una mezcla de tetrahidrofurano (30), se añadió metanol (30 ml) y agua (6 ml) de monohidrato de hidróxido de litio (0,22 g, 5,3 mmol) y la mezcla se calentó a reflujo durante la noche (110°C). Los disolventes orgánicos se evaporaron y la capa acuosa se lavó con éter una vez. La capa acuosa se acidificó con 6 N HCl a aproximadamente pH4 y se extrajo con cloruro de metileno tres veces. Los extractos combinados se secaron, se filtraron y se concentraron para proporcionar el producto deseado (0,47 g, 49%).

40

Paso D

45 [0368]



50

55

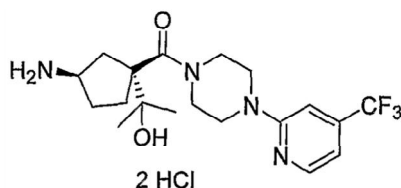
terc-Butilo [3-(1-hidroxi-1-metiletilo)-3-(4-[4-(trifluorometilo)piridina-2-il]piperazina-1-ilcarbonilo)ciclopentilo]carbamato

[0369] A una suspensión de (3S)-3-[(terc-butoxicarbonilo)amino]-1-(1-hidroxi-1-metiletilo)ácido ciclopentanocarboxílico (150 mg, 0,52 mmol) y 1-[4-(trifluorometilo)piridina-2-il]piperazina (130 mg, 0,57 mmol) en cloruro de metileno (3 ml) bajo N₂ se añadió trietilamina (0,16 g, 1,6 mol) y hexafluorofosfato de benzotriazol-1-iloxitris (dimetilamino) fosfonio (0,25 g, 0,57 mmol). Después de agitarse a temperatura ambiente durante la noche, la reacción se inactivó mediante solución saturada de NaHCO₃ y se extrajo con cloruro de metileno tres veces. Los extractos combinados se secaron (MgSO₄), se filtraron, se concentraron y se purificaron por cromatografía en columna ultrarrápida para dar el producto deseado (76 mg, 29%).

65

Paso E

[0370]

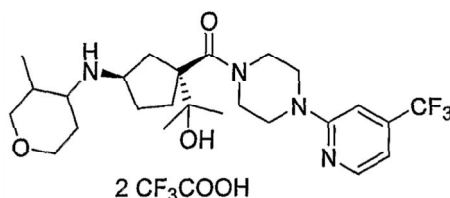


2-[(1R,3S)-3-amino-1-(4-[4-(trifluorometilo)piridina-2-il]piperazina-1-ilcarbonilo)ciclopentilo] propan-2-ol diclorhidrato

[0371] *terc-Butilo* [(3R)-3-(1-hidroxi-1-metiletilo)-3-(4-[4-(trifluorometilo)piridina-2-il]piperazina-1-ilcarbonilo)ciclopentilo]carbamato (75 mg, 0,15 mmol) se mezcló con una solución 2,00 M de cloruro de hidrógeno en éter (2 ml) y tetrahidrofurano (1 ml). Después de agitarse durante 1 h a temperatura ambiente, la solución de reacción se concentró para proporcionar el producto deseado (70 mg, 98,7%). LCMS calculado para $C_{17}H_{28}F_3N_4O_2$: (M+H) 473,2; encontrado 473,2.

Paso F

[0372]



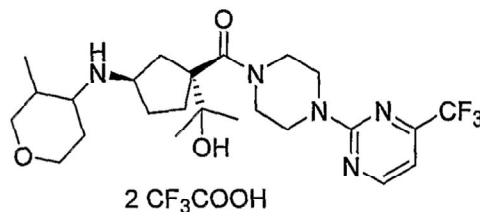
2-[(1R,3S)-3-[(3-metiltetrahydro-2H-piran-4-il)amino]-1-(4-[4-(trifluorometilo)piridina-2-il]piperazina-1-ilcarbonilo)ciclopentilo] bis propan-2-ol (trifluoroacetato) (sal)

[0373] A una solución de 2-[(1R,3S)-3-amino-1-(4-[4-(trifluorometilo)piridina-2-il]piperazina-1-ilcarbonilo)ciclopentilo] propan-2-ol dihidrocloruro (80 mg, 0,16 mmol), 3-metiltetrahydro-4H-piran-4-ona (54 mg, 0,47 mmol), y trietilamina (88 μ L, 0,63 mmol) en cloruro de metileno (6 ml) se añadió triacetoxiborohidruro de sodio (99,8 mg, 0,47 mmol). Después de agitarse a temperatura ambiente durante la noche, la reacción se inactivó con NaHCO_3 saturado y se extrajo con cloruro de metileno tres veces. Los extractos combinados se secaron (MgSO_4), se filtraron, se concentraron, se purificaron por cromatografía y se convirtieron a continuación en las sales de TFA producto deseado (33,6 mg, 29%). LCMS calculado para $C_{25}H_{37}F_3N_4O_3$: (M+H) 499,3; encontrado 499,3.

Ejemplo 33

Preparación de 2-[(1S,3R)-3-[(4R)-3-metiltetrahydro-2H-piran-4-il]amino]-1-(4-[4-(trifluorometilo)pirimidina-2-il]piperazina-1-ilcarbonilo)ciclopentilo] bis propan-2-ol (trifluoroacetato)

[0374]



[0375] El compuesto de título se preparó usando procedimientos análogos a los descritos para el Ejemplo 32. MS calculado para $C_{24}H_{36}F_3N_5O_3$: (M+H) 500,3; encontrado 500,3.

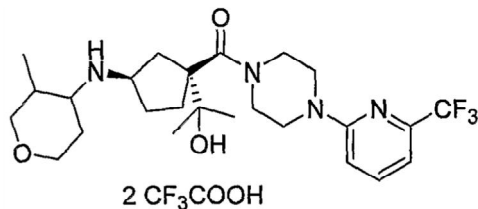
Ejemplo 34

2-[[**(1S,3S)**-3-[[3-metiltetrahidro-2H-piran-4-il)amino]-1-(4-[6-(trifluorometilo)piridina-2-il]piperazina-1-ylcarbonilo)ciclopentilo] bis propan-2-ol (trifluoroacetato) (sal)

[0376]

5

10



15 [0377] El compuesto de título se preparó usando procedimientos análogos a los descritos para el Ejemplo 32. MS calculado para C₂₅H₃₇F₃N₄O₃: (M+H) 499,3; encontrado 499,3

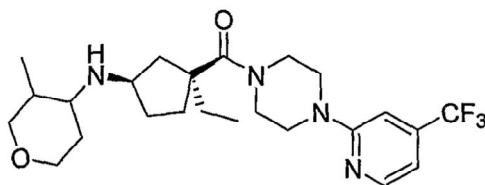
Ejemplo 35

20 Preparación de N-[[**(1S,3S)**-3-etilo-3-(4-[4-(trifluorometilo)piridina-2-il]piperazina-1-il)carbonilo)ciclopentilo]-3-metiltetrahidro-2H-piran-4-amina

[0378]

25

30



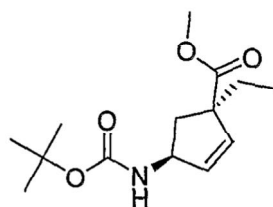
Paso A

35

[0379]

40

45



Metilo (1R,4S)-4-[(*tert*-butoxicarbonilo)amino]-1-etilciclopent-2-eno-1-carboxilato

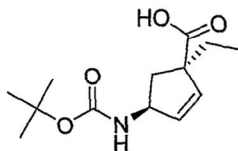
50 [0380] A una solución de 1,00 M de hexametildisilazida de litio en tetrahidrofurano (61,5 ml, 61,5 mmol) se añadió una solución de metilo (1R, 4S)-4-[(*tert*-butoxicarbonilo)amino]ciclopent-2-eno-1- carboxilato de etilo (6,71 g, 27,8 mmol) en tetrahidrofurano (10,0 ml) a -78°C durante 10 min. La solución marrón claro resultante se agitó a -78°C durante 30 min antes de yodoetano (2,67 ml, 33,4 mmol) se añadió en una porción. La mezcla se mantuvo a -25°C durante la noche. La reacción se inactivó con NH₄Cl acuosa. La capa orgánica se separó y la capa acuosa se extrajo adicionalmente con éter tres veces. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron, se concentraron y se purificaron por cromatografía en columna ultrarrápida para dar el producto deseado como un 7:1 mezcla *cis/trans* (4,83 g, 65%). MS calculado para C₁₄H₂₃NO₄: (M+H) 170,2; encontrado 170,1 (M+H-Boc).

Paso B

60

[0381]

65

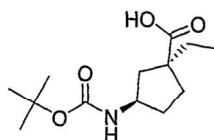


5 (1R, 4S)-4-[(*tert*-butoxicarbonilo)amino]-1-etilciclopent-2-eno-1-ácido carboxílico

[0382] A una solución de metilo (1R, 4S)-4-[(*tert*-butoxicarbonilo)amino]-1-etilciclopent-2-eno-1-carboxilato (4,80 g, 17,8 mmol) en una mezcla de tetrahidrofurano (), se añadió metanol (100 ml) y agua (20 ml) ml 100 monohidrato de hidróxido de litio (1,2 g, 28,6 mmol) y la mezcla se sometió a reflujo durante la noche. Los disolventes orgánicos se evaporaron. La capa acuosa se acidificó con 6 N HCl a aproximadamente pH4 y se extrajo con cloruro de metileno tres veces. Los extractos combinados se secaron, se filtraron, y se concentraron para dar una mezcla de isómeros cis/trans (2,93 g, cis/trans=7:1) como un sólido de color amarillo claro. Este sólido se disolvió en EtOAc (4,0 ml) con calentamiento y se diluyó con hexanos (100 ml) para dar una solución clara. Esta solución se dejó enfriar a temperatura ambiente lentamente durante 1 h y después se mantuvo a -25°C durante la noche. El *cis*-isómero se cristalizó y se secó para proporcionar el producto deseado (1,40 g, 31%) como un sólido blanco. MS calculado para C₁₃H₂₁NO₄: (M+H) 256,2,2; encontrado 156,1 (M+H-Boc).

Paso C

20 [0383]



25

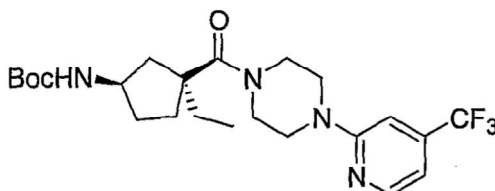
(1S,3R)-3-[(*tert*-butoxicarbonilo)amino]-1-ácido etilciclopentanocarboxílico

30 [0384] A una solución de (1R, 4S)-4-[(*tert*-butoxicarbonilo)amino] -L-etilciclopent-2-eno-1-ácido carboxílico (1,38 g, 5,41 mmol) en etanol (40 ml) se añadió 10% de paladio sobre carbono (200 mg). La mezcla se agitó bajo hidrógeno A 50 psi durante 18 h y se filtró a través de celite. El filtrado se evaporó a *vacío* para dar el producto deseado (1,5 g). MS calculado para C₁₃H₂₃NO₄: (M+H) 258,2; encontrado 158,1 (M+H-Boc).

35

Paso D

[0385]



40

45

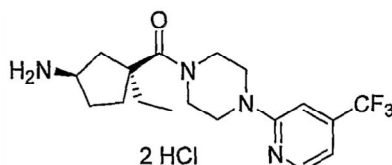
tert-Butilo [(1 S, 3R)-3-etilo-3-(4-[4-(trifluorometilo)piridina-2-il]piperazina-1-ilcarbonilo)ciclopentilo]carbamato

50 [0386] A una solución de (1R,3S)-3-[(*tert*-butoxicarbonilo)amino]-1-ácido etilciclopentanocarboxílico (0,30 g, 1,2 mmol) y 1-[4-(trifluorometilo)piridina-2-il]piperazina(0,39 g, 1,3 mmol) en DMF (10 ml) bajo N₂ se añadió trietilamina (0,65 ml, 4,7 mmol) y hexafluorofosfato de O-(benzotriazol-1-il)-N,N,N',N'-tetrametiluronio hexafluorofosfato (0,663 g, 1,75 mmol). Después de agitarse a temperatura ambiente durante la noche, la reacción se inactivó con NaHCO₃ saturado y se extrajo con cloruro de metileno tres veces. Los extractos combinados se secaron (MgSO₄), se filtraron, se concentraron y se purificaron por cromatografía en columna ultrarrápida para dar el producto deseado (400 mg, 72,9%). MS calculado para C₂₃H₃₄F₃N₄O₃: (M+H) 471,3; encontrado 371,2 (M+H-Boc).

55

Paso E

60 [0387]



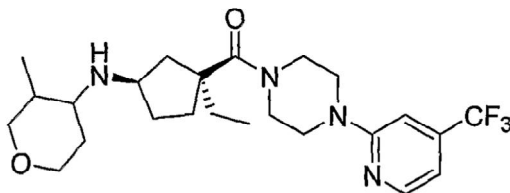
65

(1S,3R)-3-etilo-3-(4-[4-(trifluorometilo)piridina-2-il]piperazina-1-ilcarbonilo) dihidrocloruro ciclopentanamina

5 **[0388]** *terc-Butilo* [(1S,3R)-3-etilo-3-(4-[4-(trifluorometilo)piridina-2-il]piperazina-1-ilcarbonilo)ciclopentilo]carbamato (0,39 g, 0.83 mmol) se disolvió en una solución 4 M de cloruro de hidrógeno en 1,4-dioxano (3,1 ml) y la solución se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La solución de reacción se evaporó para dar el producto deseado como un polvo amarillo (0,36 g, 96%).

10 *Paso F*

[0389]



20

N-[(1S,3S)-3-etilo-3-(4-[4-(trifluorometilo)piridina-2-il]piperazina-1-ilcarbonilo)ciclopentilo]-3-metiltetrahidro-2H-piran-4-amina

25 **[0390]** A una solución de (1S,3S)-3-etilo-3-(4-[4-(trifluorometilo)piridina-2-il]piperazina-1-ilcarbonilo) dihidrocloruro de ciclopentanamina (100 mg, 0,20 mmol), triacetoxiborohidruro de sodio-3-metiltetrahidro 4H-piran-4-ona se añadió (96 mg, 0,71 mmol), y trietilamina (0,11 ml, 0,79 mmol) en cloruro de metileno (3 ml) (96 mg, 0,45 mmol). Después de agitarse a temperatura ambiente durante la noche, la reacción se inactivó con NaHCO₃ saturado y se extrajo con cloruro de metileno tres veces. Los orgánicos combinados se secaron (MgSO₄), se filtraron, se concentraron, se purificaron por cromatografía de columna flash (NH₄OH/MeOH/EtOAc) para dar el producto deseado (38 mg, 40%). MS calculado para C₂₄H₃₅F₃N₄O₂: (M+H) 469,3; encontrado 469,3.

30

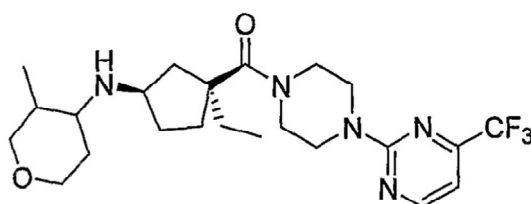
Ejemplo 36

35

Preparación de (4R)-N-[(1R,3S)-3-etilo-3-(4-[4-(trifluorometilo)pirimidina-2-il]piperazina-1-ilcarbonilo)ciclopentilo]-3-metiltetrahidro 2H-piran-4-amina

[0391]

40



45

50 **[0392]** El compuesto de título se preparó usando procedimientos análogos a los descritos para el Ejemplo 35. MS calculado para C₂₃H₃₄F₃N₅O₂: (M+H) 470,3; encontrado 470,3.

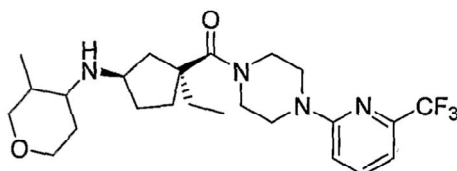
Ejemplo 37

55

N-[(1S,3S)-3-etilo-3-(4-[6-(trifluorometilo)piridina-2-il]piperazina-1-ilcarbonilo)ciclopentilo]-3-metiltetrahidro-2H-piran-4-amina

[0393]

60



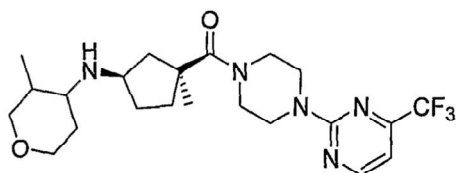
65

5
[0394] El compuesto de título se preparó usando procedimientos análogos a los descritos para el Ejemplo 35. MS calculado para $C_{24}H_{35}F_3N_4O_2$: (M+H) 469,3; encontrado 469,3.

10 **Ejemplo 38**

Preparación de (4R)-N-[(1R,3S)-3-metilo-3-(4-[4-(trifluorometilo)pirimidina-2-il]piperazina-1-il-carbonilo)ciclopentilo]-3-metiltetrahydro bis amina 2H-piran-4-(trifluoroacetato)

15 **[0395]**

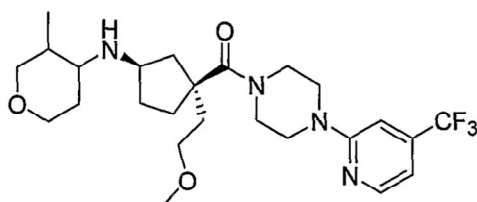


25 **[0396]** El compuesto de título se preparó usando procedimientos análogos a los descritos para el Ejemplo 35. MS calculado para $C_{22}H_{32}F_3N_5O_2$: (M+H) 456,3; encontrado 456,3.

30 **Ejemplo 39**

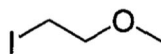
Preparación de (4R)-3-metilo-N-[(1R,3S)-3-(2-metoxietilo)-3-(4-[4-(trifluorometilo)piridina-2-il]piperazina-1-il-carbonilo)ciclopentilo]tetrahydro-2H-piran-4-amina

35 **[0397]**



45 *Paso A*

[0398]

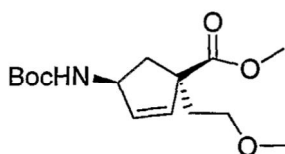


1-yodo-2-metoxietano

55 **[0399]** A una solución de 1-bromo-2-metoxietano (2.0 g, 14 mmol) en acetona (40 ml) se añadió yoduro de sodio (11 g, 72 mmol) y la solución resultante se sometió a reflujo (70°C) bajo N_2 durante 3 horas. La mezcla se enfrió y se filtró. Tras un enfriamiento adicional en el refrigerador, los sólidos adicionales chocaron y se separaron por filtración antes de concentrarse para dar un residuo naranja. El residuo se recogió en éter y se lavó con $Na_2S_2O_3$, que rindió una solución casi incolora. La solución se secó ($MgSO_4$), se filtró, y se concentró para dar un aceite amarillo (1,8 g, 64%). 1H RMN ($CDCl_3$) delta 3,70-3,60 (2H, t, J=5 Hz), 3,40 (3H, s), 3,30 a 3,20 (2H, t, J=5 Hz).

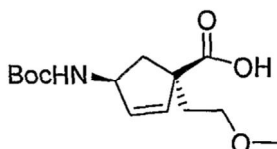
60 *Paso B*

[0400]

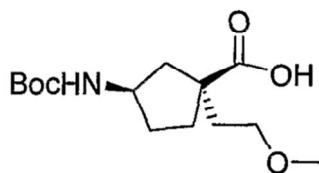


Metilo (1S,4S)-4-[(terc-Butoxicarbonilo)amino]-1-(2-metoxietilo)ciclopent-2-eno-1-carboxilato

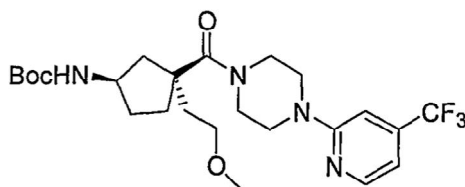
[0401] A una solución 1,00 M de hexametildisilazida de litio en tetrahidrofurano (9,1 ml, 9,1 mmol) bajo N₂ a -78°C se añadió una solución de metilo (1R, 4S)-4-[(terc-butoxicarbonilo)amino]ciclopent-2-eno-1-carboxilato (1,0 g, 4,1 mmol) en tetrahidrofurano (2,0 ml). La solución marrón claro resultante se agitó a -78°C durante 30 min antes de añadir una solución de 1-yodo-2-metoxietano (0,93 g, 5,0 mmol) en tetrahidrofurano (2,0 ml). La mezcla se agitó durante una hora a -78°C manteniéndose después en un congelador de -20°C durante la noche. La reacción se inactivó con cloruro de amonio saturado. Las capas se separaron y la acuosa se extrajo con éter tres veces. A continuación, las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secó (sulfato de magnesio), se filtraron y se purificaron por cromatografía de resolución rápida (EtOAc/hexano) para proporcionar el producto deseado (0,28 g, 23%). LCMS calculado para C₁₅H₂₆NO₅: (M+H) 300,2; encontrado 300,2.

*Paso C***[0402]***(1 S, 4S)-4-[(terc-butoxicarbonilo)amino]-1-(2-metoxietilo)ciclopent-2-eno-1-ácido carboxílico*

[0403] A una solución agitada de (1S,4S)-4-[(terc-butoxicarbonilo)amino]-1-(2-metoxietilo)ciclopent-2-eno-1-carboxilato (0,78 g, 2,6 mmol) en tetrahidrofurano (1,5 ml), metanol (15 ml), y agua (3,0 ml) se añadió monohidrato de hidróxido de litio (0,55 g, 13 mmol) y la mezcla de color naranja resultante se agitó a 80°C durante la noche. Los disolventes se evaporaron y la mezcla se acidificó con 6 N HCl a un pH de aproximadamente 4. La fase acuosa después se extrajo con cloruro de metileno tres veces. Las capas orgánicas combinadas se secaron (MgSO₄), se filtraron, y se concentraron a vacío para dar el producto deseado como un aceite (0,47 g, 63,2%). LCMS calculado para C₁₄H₂₄NO₅: (M+H) 286,2; encontrado 286,2.

*Paso D***[0404]***(1S,3R)-3-[(terc-butoxicarbonilo)amino]-1-(2-metoxietilo)ácido ciclopentanocarboxílico*

[0405] A una solución de (1S,4S)-4-[(terc-butoxicarbonilo)amino]-1-(2-metoxietilo)ciclopent-2-eno-1-ácido carboxílico (1,56 g, 5,47 mmol) en metanol (30 ml) se añadió 10% de paladio sobre carbono (150 mg). La mezcla se agitó bajo hidrógeno a 50 psi durante la noche y se filtró a través de celite. El filtrado se evaporó a vacío para proporcionar el producto deseado (1,57 g, 99,9%). MS calculado para C₁₄H₂₆NO₅(M+H) 288,2; encontrado 188,2 (M+H-Boc).

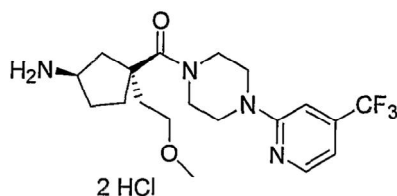
*Paso E***[0406]**

terc-Butilo [(1R,3S)-3-(2-metoxietilo)-3-(4-[4-(trifluorometilo)piridina-2-il]piperazina-1-ilcarbonilo)ciclopentilo]carbamato

[0407] (1S,3R)-3-[(*terc*-butoxicarbonilo)amino]-1-(2-metoxietilo)ácido ciclopentanocarboxílico (276,6 mg, 0,96 mmol), 1-[4-(trifluorometilo)piridina-2-il]piperazina (322,0 mg, 1,06 mmol), trietilamina (0,54 ml, 3,85 mmol) y O-(benzotriazol-1-il)-N,N,N',N'-tetrametiluronio hexafluorofosfato (547,6 mg, 1,44 mmol) (HBTU) se mezclaron en DMF seca (6,6 ml) y la solución marrón resultante se agitó a temperatura ambiente bajo N₂ durante tres días. La mezcla de reacción se diluyó con CH₂Cl₂, y se lavó con solución saturada de Na₂CO₃. La capa acuosa se extrajo con CH₂Cl₂ cuatro veces. Las capas orgánicas combinadas se secaron (MgSO₄), se filtraron, se concentraron y se purificaron por cromatografía flash (EtOAc/hexano) para proporcionar el producto deseado (252 mg, 52%). MS calculado para C₂₄H₃₆F₃N₄O₄ (M+H) 501,3; encontrado 401,3 (M+H-Boc).

Paso F

[0408]

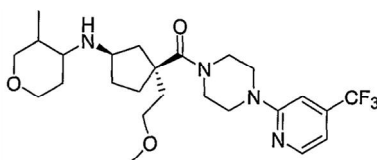


(1R,3S)-3-(2-metoxietilo)-3-(4-[4-(trifluorometilo)piridina-2-il]piperazina-1-ilcarbonilo)dihidrocloruro de ciclopentanamina

[0409] *terc-Butilo* [(1R,3S)-3-(2-metoxietilo)-3-(4-[4-(trifluorometilo)piridina-2-il]piperazina-1-ilcarbonilociclopentilo]carbamato (252 mg, 0,503 mmol) se disolvió en una solución 2 M de cloruro de hidrógeno en éter (8 ml) y se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. La solución de reacción se concentró para dar el producto deseado como un polvo amarillo (0,36 g, 96%). MS calculado para C₁₉H₂₇F₃N₄O₂ (M+H) 401,3; encontrado 401,3.

Paso G

[0410]



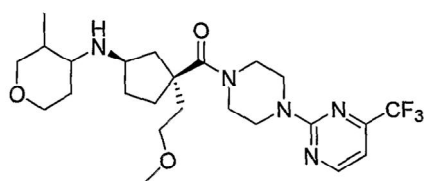
(4R)-3-metilo-N-[(1R,3S)-3-(2-metoxietilo)-3-(4-[4-(trifluorometilo)piridina-2-il]piperazina-1-ilcarbonilo)ciclopentilo]tetrahidro-2H-piran-4-amina

[0411] A una solución de (1R,3S)-3-(2-metoxietilo)-3-(4-[4-(trifluorometilo)piridina-2-il]piperazina-1-ilcarbonilo)dihidrocloruro de ciclopentanamina (130,0 mg, 0,275 mmol), 3-meyltetrahidro-4H-piran-4-ona (94 mg, 0,824 mmol) y trietilamina (0,153 ml, 1,10 mmol) en cloruro de metileno seco (12 ml) se añadió triacetoxiborohidruro de sodio (174,6 mg, 0,824 mmol). Después de agitarse bajo N₂ a temperatura ambiente durante la noche, la reacción se inactivó con NaHCO₃ saturado y se extrajo con cloruro de metileno tres veces. Los orgánicos combinados se secaron (MgSO₄), se filtraron, se concentraron, se purificaron por cromatografía en columna ultrarrápida (MeOH/EtOAc) para dar el producto deseado (52 mg, 38%). MS calculado para C₂₅H₃₇F₃N₄O₃: (M+H) 499,3; encontrado 499,4.

Ejemplo 40

Preparación de 3-metilo-N-[(1S,3S)-3-(2-metoxietilo)-3-(4-[4-(trifluorometilo)pirimidina-2-il]piperazina-1-ilcarbonilo)ciclopentilo]tetrahidro-2H-piran-4-amina

[0412]

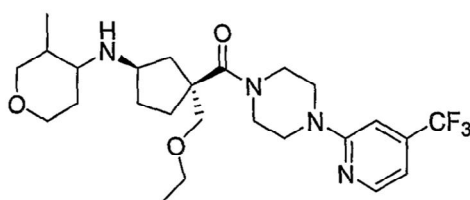


- 5
- 10 **[0413]** El compuesto de título se preparó usando procedimientos análogos a los descritos para el Ejemplo 27. MS calculado para $C_{24}H_{36}F_3N_5O_3$: (M+H) 500,3; encontrado 500,3.

Ejemplo 41

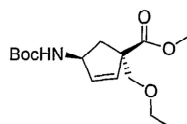
- 15 **Preparación de (4R)-N-[(1R,3S)-3-(etoximetilo)-3-(4-[4-(trifluorometilo)piridina-2-il]piperazina-1-ilcarbonylo)ciclopentilo]-3-metiltetrahidro-2H-piran-4-amina**

[0414]



30 Paso A

[0415]

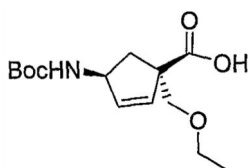


- 40
- Metilo (1R, 4S)-4-[(terc-butoxicarbonilo)amino]-1-(etoximetilo)ciclopent-2-eno-1-carboxilato*

- 45 **[0416]** A una solución 1,0 M de hexametildisilazida de litio en tetrahidrofurano (36,7 ml, 36,7 mmmol) se añadió una solución de metilo (1R, 4S)-4-[(terc-butoxicarbonilo)amino]ciclopent-2-eno-1- carboxilato de etilo (4,00 g, 1,66 mmol) en tetrahidrofurano (6,0 ml) a -78°C . La solución marrón claro resultante se agitó a -78°C durante 30 min antes de (clorometoxi)etano (1,88 g, 19,9 mol) se añadió en una porción. La mezcla se agitó a -78°C durante 1 h y después se mantuvo en un congelador a -25°C durante la noche. Después, la reacción se inactivó con NH_4Cl saturada (50 ml). La capa orgánica se separó y la capa acuosa se extrajo con CH_2Cl_2 tres veces. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na_2SO_4 , se filtraron, se concentraron y se purificaron por cromatografía flash (0 a 15% de EtOAc en hexanos) para proporcionar el producto deseado (3,29 g, 66%) como una mezcla cis/trans (3:2) basada en el análisis de HPLC de fase inversa. MS calculado para $\text{C}_{15}\text{H}_{26}\text{NO}_5$: (M+H) 300,2; encontrado 200,2 (M+H-Boc).
- 50

55 Paso B

[0417]

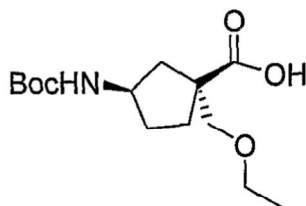


- 60
- 65 *(1R, 4S)-4-[(terc-butoxicarbonilo)amino]-1-(etoximetilo)ciclopent-2-eno-1-ácido carboxílico*

[0418] A una solución de metilo (1R, 4S)-4-[(terc-butoxicarbonilo)amino]-1-(etoximetilo)ciclopent-2-eno-1-carboxilato (3,25 g, 10,8 mmol) en tetrahidrofurano (58,7, se añadió metanol (58,7 ml) y agua (12,6 ml) ml) de monohidrato de hidróxido de litio (0,731 g, 17,42 mmol). La mezcla de color rosa se calentó a reflujo durante la noche. Los disolventes orgánicos se retiraron al vacío y la capa acuosa se lavó una vez con éter y después se acidificó lentamente con HCl concentrado hasta que el pH llegó a 4. La suspensión resultante se extrajo con cloruro de metileno tres veces. Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre MgSO₄, se filtró y se concentró para dar el producto deseado como una mezcla de dos isómeros cis/trans (2,75 g, 89%). MS calculado para C₁₄H₂₄NO₅: (M+H) 286,2; encontrado 186,2 (M+H-Boc).

10 Paso C

[0419]

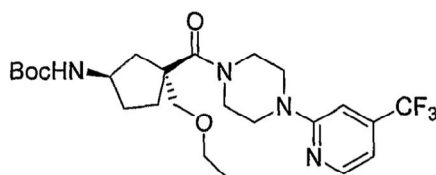


(1S,3R)-3-[(terc-butoxicarbonilo)amino]-1-(etoximetilo)ácido ciclopentanocarboxílico

[0420] A una solución de (1R, 4S)-4-[(terc-butoxicarbonilo)amino]-1-(etoximetilo)ciclopent-2-eno-1-ácido carboxílico (2,70 g, 9,46 mmol) en etanol (69,5 ml) se añadió 10% de paladio sobre carbono (350 mg). La mezcla se agitó bajo hidrógeno a 50 psi durante 18 h, se filtró a través de celite y se lavó con cloruro de metileno. El filtrado se concentró para proporcionar el producto deseado (2,87 g). MS calculado para C₁₄H₂₆NO₅(M+H) 288,2; encontrado 188,2 (M+H-Boc).

30 Paso D

[0421]

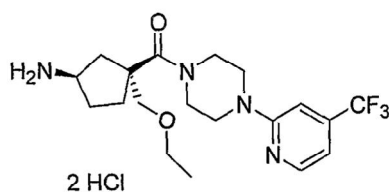


terc-Butilo [(3S)-3-(etoximetilo)-3-(4-[4-(trifluorometilo)piridina-2-il]piperazina-1-ilcarbonilo)ciclopentilo]carbamato

[0422] (1S)-3-[(terc-butoxicarbonilo)amino]-1-(etoximetilo)ácido ciclopentanocarboxílico (429,4 mg, 1,494 mmol), 1-[4-(trifluorometilo)piridina-2-il]piperazina(500,0 mg, 1,644 mmol), trietilamina (0,833 ml, 5,98 mmol) y O-(benzotriazol-1-il)-N,N,N',N'-tetrametiluronio hexafluorofosfato (850,3 mg, 2,242 mol) (HBTU) se mezclaron en DMF seco (10,2 ml). La solución marrón resultante se agitó a temperatura ambiente bajo N₂ durante la noche. La mezcla de reacción se diluyó con CH₂Cl₂ y se lavó con solución saturada de Na₂CO₃. La capa acuosa se extrajo con CH₂Cl₂ cuatro veces. Las capas orgánicas combinadas se secaron (MgSO₄), se concentraron y se purificaron por cromatografía flash para proporcionar el producto deseado (304,4 mg, 40%). MS calculado para C₂₄H₃₆F₃N₄O₄: (M+H) 501,3; encontrado 501,3.

55 Paso E

[0423]



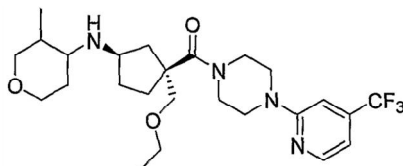
65

(1R,3S)-3-(etoximetilo)-3-(4-[4-(trifluorometilo)piridina-2-il]piperazina-1-ilcarbonilo)dihidrocloruro de ciclopentanamina

[0424] *tert*-Butilo[(3S)-3-(etoximetilo)-3-(4-[4-(trifluorometilo)piridina-2-il]piperazina-1-ilcarbonilo)ciclopentilo]carbamato (295 mg, 0,589 mol) se disolvió en una solución 2 M de cloruro de hidrógeno en éter (10 ml). Después de agitarse a temperatura ambiente durante la noche, la mezcla de reacción se concentró a vacío para proporcionar el producto deseado (330 mg) como un sólido de color amarillo claro. MS calculado para C₁₉H₂₈F₃N₄O₂: (M+H) 401,3; encontrado 401,3.

Paso F

[0425]



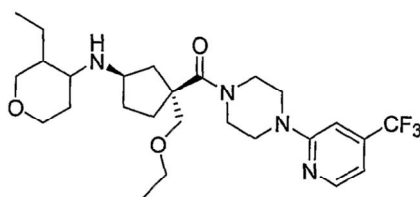
(4R)-N-[(1R,3S)-3-(etoximetilo)-3-(4-[4-(trifluorometilo)piridina-2-il]piperazina-1-ilcarbonilo)ciclopentilo]-3-etiltetrahidro-2H-piran-4-amina

[0426] A una solución de (1R,3S)-3-(etoximetilo)-3-(4-[4-(trifluorometilo)piridina-2-il]piperazina-1-ilcarbonilo)dihidrocloruro de ciclopentanamina (100,0 mg, 0,211 mmol), 3-etiltetrahidro-4H-piran-4-ona (72,3 mg, 0,634 mmol) y trietilamina (0,118 ml, 0,845 mmol) en cloruro de metileno seco (5 ml) se añadió triacetoxiborohidruro de sodio (134,3 mg, 0,634 mmol). Después de agitarse a temperatura ambiente bajo N₂ durante la noche, la reacción se inactivó con NaHCO₃ acuoso y se diluyó con cloruro de metileno. La capa orgánica se separó y la capa acuosa se extrajo con cloruro de metileno tres veces. Los orgánicos se combinaron, se secaron sobre MgSO₄, se filtraron, se purificaron por sistema Combi-flash de gel de sílice (gradiente, 0-40% de MeOH en EtOAc, 12 columna de gramo) para dar el producto deseado (34 mg, 34%). MS calculado para C₂₅H₃₇F₃N₄O₃: (M+H) 499,3; encontrado 499,3.

Ejemplo 42

Preparación de (4R)-N-[(1R,3S)-3-(etoximetilo)-3-(4-[4-(trifluorometilo)piridina-2-il]piperazina-1-ilcarbonilo)ciclopentilo]-3-etiltetrahidro-2H-piran-4-amina

[0427]

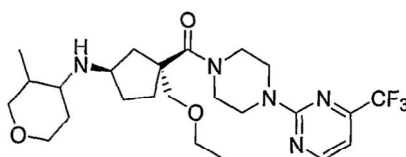


[0428] El compuesto de título se preparó usando procedimientos análogos a los descritos para el Ejemplo 41. MS calculado para C₂₆H₃₉F₃N₅O₃: (M+H) 513,3; encontrado 513,3.

Ejemplo 43

Preparación de (4R)-N-[(1R,3S)-3-(etoximetilo)-3-(4-[4-(trifluorometilo)pirimidina-2-il]piperazina-1-ilcarbonilo)ciclopentilo]-3-etiltetrahidro-2H-piran-4-amina

[0429]

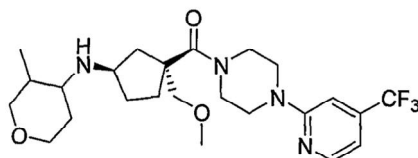


[0430] El compuesto de título se preparó usando procedimientos análogos a los descritos para el Ejemplo 41. MS calculado para C₂₄ H₃₆F₃N₅O₃: (M+H) 500,3; encontrado 500,3.

Ejemplo 44

Preparación de (4R)-3-metilo-N-[(1R,3S)-3-(metoximetilo)-3-(4-[4-(trifluorometilo)piridina-2-il]carbonilo)piperazina-1-il]-ciclopentilo]tetrahidro-2H-piran-4-amina

[0431]

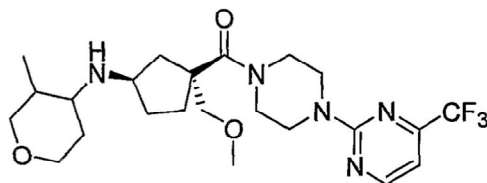


[0432] El compuesto de título se preparó usando procedimientos análogos a los descritos para el Ejemplo 41. MS calculado para $C_{24}H_{35}F_3N_4O_3$: (M+H) 485,3; encontrado 485,3.

Ejemplo 45

Preparación de (4R)-3-metilo-N-[(1R,3S)-3-(metoximetilo)-3-(4-[4-(trifluorometilo)pirimidina-2-il]piperazina-1-il]carbonilo)ciclopentilo]tetrahidro-2H-piran-4-amina

[0433]

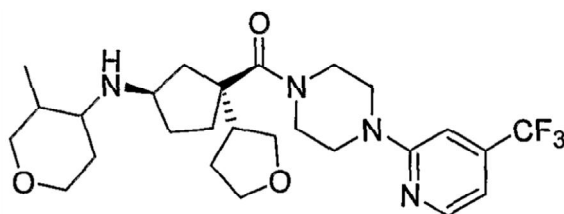


[0434] El compuesto de título se preparó usando procedimientos análogos a los descritos para el Ejemplo 41. MS calculado para $C_{23}H_{34}F_3N_5O_3$: (M+H) 586,3; encontrado 586,3.

Ejemplo 46

Preparación de (4R)-3-metilo-N-[(1R,3S)-3-[(3R)tetrahydrofurano-3-il]-3-(4-[4-(trifluorometilo)piridina-2-il]piperazina-1-il]carbonilo)ciclopentilo]tetrahidro-2H-piran-4-amina

[0435]



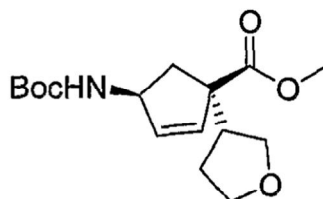
Paso A

[0436]



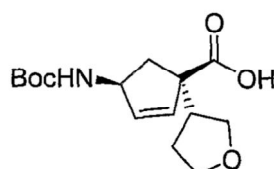
(3R)-3-iodotetrahidrofurano

[0437] A una solución de (S)-(+)-3-hidroxitetrahidrofurano (0,50 g, 5,7 mmol) en cloruro de metileno (50 ml) se añadió trifenilfosfina (3,0 g, 11 mmol), 1H-imidazol (0,75 g, 11 mmol), y yodo (2,9 g, 11 mmol) secuencialmente. Después de someterse a reflujo bajo N₂ durante la noche, la reacción se inactivó con 0,2 M Na₂S₂O₃ (60 ml). La capa orgánica se separó y la capa acuosa se extrajo con cloruro de metileno tres veces. Los orgánicos combinados se secaron (MgSO₄), se filtraron, y se concentraron para dar un sólido húmedo, de color amarillo. Para los sólidos se añadió pentano (100 ml) y se agitó durante 2 horas. Los sólidos se separaron por filtración y el filtrado se concentró para dar el producto deseado (970 mg, 79,4%) como aceite amarillo. ¹H RMN (CDCl₃) delta 4,30-3,85 (5H, m), 2,50-2,20 (2H, m).

*Paso B***[0438]**

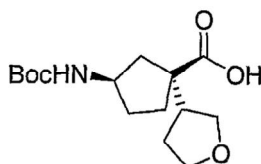
Metilo (1R, 4S)-4-[(terc-butoxicarbonilo)amino]-1-[(3R)tetrahidrofurano-3-il]ciclopent-2-eno-1-carboxilato

[0439] A una solución 1,00 M de hexametildisilazida de litio en tetrahidrofurano (34,8 ml, 34,8 mmol) bajo N₂ a -78°C se añadió una solución de metilo (1R, 4S)-4-[(terc-butoxicarbonilo) amino]ciclopent-2-eno-1-carboxilato (4,0 g, 16 mmol) en tetrahidrofurano (20 ml). La solución marrón resultante se agitó a -78°C durante 30 min antes de añadir una solución de (3R)-3-iodotetrahidrofuran (3,75 g, 17,4 mmol) en THF (3 ml). La mezcla se agitó durante 10 min a -78°C manteniéndose después en un congelador a -25°C durante la noche. La reacción se inactivó con cloruro de amonio saturado, se extrajo con éter tres veces. Los extractos combinados se secaron (MgSO₄), se filtraron, se concentraron y se purificaron por columna de cromatografía flash (EtOAc/hexano) para proporcionar el producto deseado (1,6 g, 31%). MS calculado para C₁₆H₂₅NO₅: (M+H) 312,2; encontrado 312,2.

*Paso C***[0440]**

(1R, 4S)-4-[(terc-butoxicarbonilo)amino]-1-[(3R)tetrahidrofurano-3-il] ácido ciclopent-2-eno-1-ácido carboxílico

[0441] A una solución de metilo (1R, 4S)-4-[(terc-butoxicarbonilo)amino]-1-[(3R)tetrahidrofurano-3-il]ciclopent-2-eno-1 carboxilato de etilo (1,60 g, se añadió 5,14 mmol) en tetrahidrofurano (27,8 ml), metanol (27,8 ml) y agua (6,0 ml) de monohidrato de hidróxido de litio (0,346 g, 8,25 mmol). La mezcla de color rosa se calentó a reflujo durante 18 h. Los disolventes orgánicos se retiraron al vacío y la capa acuosa se extrajo una vez con éter y después se acidificó lentamente con 6 M HCl hasta que el pH alcanzó 3-4. La suspensión resultante se extrajo con CH₂Cl₂ tres veces. Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre MgSO₄, se filtró y se concentró para dar el producto como una mezcla de dos isómeros cis/trans (1,59 g) como un sólido amarillo claro. MS calculado para C₁₅H₂₄NO₅: (M+H) 298,2; encontrado 198,2 (M+H-Boc).

*Paso D***[0442]**

(1S,3R)-3-[(terc-butoxicarbonilo)amino]-1-[(3R) tetrahidrofurano-3-il]ácido ciclopentanocarboxílico

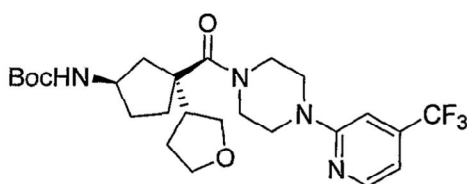
5 **[0443]** (1R, 4S)-4-[(terc-butoxicarbonilo)amino]-1-[(3R)tetrahidrofurano-3-il]ciclopent-2-eno-1-ácido carboxílico (0,79 g, 2,6 mol) se disolvió en etanol (20,0 ml), desgasificado-purgado con N₂, seguido por la adición de dióxido de platino (0,150 g, 0,528 mol). La mezcla de reacción se colocó en un aparato Parr y se hidrogenó a 55 psi H₂ durante 18 h. La mezcla se filtra a través de la almohadilla de celita, se lavó con MeOH, se concentró para proporcionar el producto deseado (730 mg, 91,8%). MS calculado para C₁₅H₂₆NO₅(M+H) 300,2; encontrado 200,2 (M+H-Boc).

10

Paso E

[0444]

15



20

25 *terc-Butilo* [(1R,3S)-3-[(3R)tetrahidrofurano-3-il]-3-(4-[4-(trifluorometilo)piridina-2-il]piperazina-1-ilcarbonilo)ciclopentilo]carbamato

25

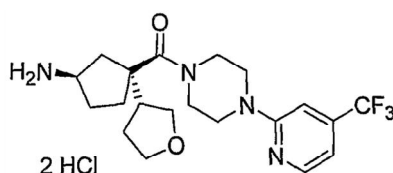
[0445] (1S,3R)-3-[(terc-butoxicarbonilo)amino]-1-[(3R)tetrahidrofurano-3-il]ácido ciclopentanocarboxílico (350,0 mg, 1,169 mmol), 1-[4-(trifluorometilo)piridina-2-il]piperazina (391,1 mg, 1,286 mmol), trietilamina (0,652 ml, 4,68 mmol) y O-(benzotriazol-1-il)-N,N,N',N'-hexafluorofosfato de tetrametiluronio (665,1 mg, 1,754 mol) (HBTU) se mezclaron en DMF seca (8,0 ml). Después de agitarse a temperatura ambiente durante la noche, la mezcla de reacción se diluyó con CH₂Cl₂ y se lavó con solución saturada de Na₂CO₃. La capa acuosa se extrajo con CH₂Cl₂ cuatro veces. Las capas orgánicas combinadas se secaron (MgSO₄), se concentraron y se purificaron por cromatografía flash (sistema Combi-flash, 0-50% de EtOAc en hexanos, elución de gradiente, 40 columna de gramo) para proporcionar el producto deseado (270 mg, 45%). MS calculado para C₂₅H₃₆F₃N₄O₄ (M+H) 513,3; encontrado 513,3.

30

35 Paso F

[0446]

40



45

(1R,3S)-3-[(3R)tetrahidrofurano-3-il]-3-(4-[4-(trifluorometilo)piridina-2-il]piperazina-1-ilcarbonilo)diclorhidrato de ciclopentanamina

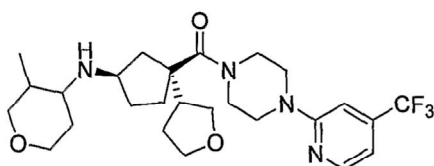
50 **[0447]** *terc-Butilo* [(1R,3S)-3-[(3R)tetrahidrofurano-3-il]-3-(4-[4-(trifluorometilo)piridina-2-il]piperazina-1-ilcarbonil)ciclopentilo]carbamato (260 mg, 0,51 mmol) se disolvió en una solución 2 M de cloruro de hidrógeno en éter (8 ml). Después de agitarse a temperatura ambiente durante la noche, la mezcla de reacción se concentró a vacío para proporcionar el producto deseado (290 mg) como un sólido de color amarillo claro. MS calculado para C₂₀H₂₇F₃N₄O₂: (M+H) 413,2; encontrado 413,0.

55

Paso G

[0448]

60



65

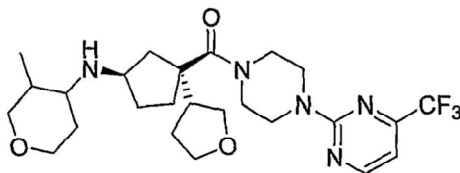
(4R)-3-Metilo-N-[(1R,3S)-3-[(3R)tetrahidrofurano-3-il]-3-(4-[4-(trifluorometilo)piridina-2-il]piperazina-1-ilcarbonilo)ciclopentilo]tetrahidro-2H-piran-4-amina

[0449] A una solución de (1R,3S)-3-[(3R)tetrahidrofurano-3-il]-3-(4-[4-(trifluorometilo)piridina-2-il]piperazina-1-ilcarbonilo)dihidrocloruro de ciclopentanamina (73,8 mg, 0,152 mmol), 3-metil-tetrahidro-4H-piran-4-ona (52,1 mg, 0,456 mmol) y trietilamina (0,0848 ml, 0,608 mmol) en cloruro de metileno seco (4,1 ml) se añadió triacetoxiborohidruro de sodio (96,7 mg, 0,456 mmol). Después de agitarse a temperatura ambiente bajo N₂, la reacción se inactivó con NaHCO₃ acuosa y se diluyó con CH₂Cl₂. La capa orgánica se separó y la capa acuosa se extrajo con CH₂Cl₂ tres veces. Los orgánicos se combinaron, se secaron sobre MgSO₄, se filtraron, se concentraron y purificaron por cromatografía en gel de sílice (sistema Combi-Flash, 0-40% de MeOH en EtOAc, gradiente, la columna de 12 gramos) para proporcionar el producto deseado (9,1 mg, 12%). MS calculado para C₂₆H₃₇F₃N₄O₃: (M+H) 511,3; encontrado 511,3.

Ejemplo 47

Preparación de (4R)-3-metilo-N-[(1R,3S)-3-[(3R)tetrahidrofurano-3-il]-3-(4-[4-(trifluorometilo)pirimidina-2-il]piperazina-1-ilcarbonilo)ciclopentilo]tetrahidro-2H-piran-4-amina

[0450]



[0451] El compuesto de título se preparó usando procedimientos análogos a los descritos para el Ejemplo 46. MS calculado para C₂₅H₃₆F₃N₅O₃: (M+H) 512,3; encontrado 512,3.

Ejemplo A

CCR2 en ensayos *in vitro*

[0452] La capacidad de los nuevos compuestos de la invención para antagonizar función de receptores de quimioquinas (por ejemplo, CCR2) puede determinarse usando un tamiz adecuado (por ejemplo, ensayo de alto rendimiento). Por ejemplo, un agente puede ser probado en un ensayo de acidificación extracelular, ensayo de flujo de calcio, ensayo de unión de ligando o ensayo de quimiotaxis (véase, por ejemplo, Hesselgesser et al., J Biol. Chem. 273 (25): 15687 a 15692 (1998), WO 00/05265 y WO 98/02151).

[0453] En un ensayo adecuado, se utiliza una proteína CCR2 que puede aislarse o derivarse recombinantemente que tiene al menos una propiedad, actividad o característica funcional de una proteína CCR2 de mamífero. La propiedad específica puede ser una propiedad de unión (a, por ejemplo, un ligando o inhibidor), una actividad de señalización (por ejemplo, la activación de una proteína de mamífero G, la inducción de aumento rápido y transitorio en la concentración de calcio libre citosólico [Ca⁺⁺], función de respuesta celular (por ejemplo, la estimulación de la quimiotaxis o liberación de mediadores inflamatorios por los leucocitos), y similares.

[0454] En un ensayo de unión de ejemplo, una composición que contiene una proteína CCR2 o variante de la misma se mantiene en condiciones adecuadas para la unión. El receptor CCR2 se pone en contacto con un compuesto a ensayar, y se detecta o se mide la unión.

[0455] En un ensayo ejemplar basado en células, se utilizan células que están transfectadas de manera estable o transitoriamente con un casete de vector o expresión que tiene una secuencia de ácido nucleico que codifica el receptor CCR2. Las células se mantienen en condiciones apropiadas para la expresión del receptor y se ponen en contacto con un agente en condiciones apropiadas para que ocurra la unión. La unión se puede detectar utilizando técnicas estándar. Por ejemplo, el grado de unión puede determinarse respecto a un control adecuado. Además, una fracción celular, tal como una fracción de membrana, que contiene el receptor se puede utilizar en lugar de células completas.

[0456] La detección de la formación de la unión o el complejo en un ensayo se puede detectar directa o indirectamente. Por ejemplo, el agente puede ser marcado con un marcador adecuado (por ejemplo, etiqueta fluorescente, etiqueta, etiqueta de isótopo, etiqueta de enzima y similares) y la unión se puede determinar mediante la detección de la etiqueta. La unión específica y/o competitiva puede ser evaluada por estudios de competencia o

desplazamiento, el uso de agente de marcado o un ligando como competidor.

[0457] La actividad antagonista de CCR2 de los compuestos de la invención pueden notificarse como la concentración de inhibidor requerida para una inhibición del 50% (valores CI_{50}) de unión en ensayos de unión a receptores específicos que utilizan MCP-1 marcado con ^{125}I , como ligando, y células mononucleares de sangre periféricas (PBMCs) preparadas a partir de sangre total humana normal a través de centrifugación en gradiente de densidad. La unión específica se define preferiblemente como la unión total (por ejemplo, las cpm totales en los filtros) menos la unión no específica. La unión no específica se define como la cantidad de cpm todavía detectada en la presencia de exceso de competidor no marcado (por ejemplo, MCP-1).

Ejemplo B

Ensayo de unión

[0458] PBMCs humanas se utilizaron para probar los compuestos de la invención en un ensayo de unión. Por ejemplo, 200.000 a 500.000 células se incubaron con 0,1 a 0,2 nM MCP-1 marcado con ^{125}I , con o sin el competidor no marcado (10 nM MCP-1) o varias concentraciones de compuestos a ensayar. MCP-1 marcado con ^{125}I , se prepararon por métodos adecuados o comprados de vendedores comerciales (Perkin Elmer, Boston MA). Las reacciones de unión se realizaron en 50 a 250 μ l de un tampón de unión que consiste en 1M HEPES pH 7,2, y 0,1% de BSA (albúmina de suero bovino), durante 30 min a temperatura ambiente. Las reacciones de unión se terminaron mediante la recogida de las membranas mediante filtración rápida a través de filtros de fibra de vidrio (Perkin Elmer), puestos en remojo previamente en polietilenimina al 0,3% o solución salina tamponada con fosfato (PBS). Los filtros se aclararon con aproximadamente 600 μ l de tampón que contiene 0,5 M NaCl o PBS de unión, después se secó, y la cantidad de radiactividad unida se determinó por recuento en un contador gamma (Perkin Elmer).

[0459] De acuerdo con este protocolo de ensayo de unión, los compuestos de la presente invención tienen CI_{50} valores de menos de aproximadamente 3000 nM.

Ejemplo C

Ensayo de quimiotaxis

[0460] La capacidad de los compuestos de la invención para antagonizar la función de CCR2 se determinó en un ensayo de quimiotaxis de los leucocitos utilizando células mononucleares de sangre periférica humana en una Cámara Boyden modificada (Neuro Probe). 500.000 células en medio libre de suero DMEM (In Vitrogen) se incubaron con o sin los inhibidores y se calentó a 37°C. La cámara de quimiotaxis (Neuro Probe) también se precalentó. 400 μ L de 10 nM de MCP-1 calentado se añadió a la cámara inferior en todos los pocillos excepto el control negativo que tenía DMEM añadido. Un filtro de membrana de 8 micras (Neuro Probe) se colocó en la parte superior y la tapa de la cámara se cerró. Después las células fueron añadidas a los agujeros de la tapa de la cámara que se asociaron con los pocillos de la cámara por debajo de la membrana de filtro. Toda la cámara se incubó a 37°C, 5% de CO_2 durante 30 minutos. Las células fueron después aspiradas, la tapa de la cámara se abrió, y el filtro se retiró suavemente. La parte superior del filtro se lavó 3 veces con PBS y la parte inferior se dejó intacto. El filtro se secó al aire y se tiñeron con la cepa Wright Geimsa (Sigma). Los filtros se contaron mediante microscopía. Los pocillos de control negativo sirvieron como fondo y se restaron de todos los valores. La potencia antagonista se determinó comparando el número de células que migraron a la cámara inferior en los pozos que contenían antagonista, con el número de células que migraron a la cámara inferior en pozos de control de MCP-1.

[0461] De acuerdo con este ensayo de quimiotaxis, los compuestos de la invención tienen valores CI_{50} de menos de aproximadamente 3000 nM.

[0462] Diversas modificaciones de la invención, además de las descritas en este documento, será evidente para los expertos en la técnica a partir de la descripción anterior. Tales modificaciones también están destinadas a caer dentro del alcance de las reivindicaciones adjuntas.

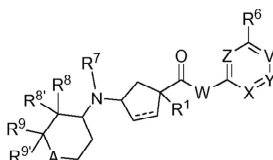
Reivindicaciones

5

1. Un compuesto de Fórmula

I:

10



I

15

20

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde:

25

una línea discontinua indica un enlace opcional;

Wis:

30



35

V es N, NO o CR⁵;
 X es N, NO o CR²;
 Y es N, NO o CR³;
 Z es N, NO o CR⁴;
 donde no más de uno de X, Y y Z es NO;
 A es O, S, CR^CR^D, o NR^F;

40

R^A, R^{A1}, R^B y R^{B1} son cada uno, independientemente, H, OH, halo, alquilo C₁₋₆, alquenilo C₂₋₆, alquinilo C₂₋₆, haloalquilo C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆, haloalcoxi C₁₋₆, heterociclilo, carbociclilo, NR¹⁰R¹²NR¹⁰CO₂R¹⁰NR¹⁰CONR¹⁰R#12#, NR¹⁰SO₂NR¹⁰R#12#, NR¹⁰-SO₂-R¹¹, CN, CONR¹⁰R¹²CO₂R¹⁰, NO₂, SR¹⁰, SOR¹⁰, SO₂R¹⁰, o SO₂-NR¹⁰R¹², R^C y R^D son cada uno, independientemente, H, OH, halo, alquilo C₁₋₆, haloalquilo C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆, haloalcoxi C₁₋₆, tioalcoxi C₁₋₆, heterociclilo, carbociclilo, carbociciloxi, heterocicilalquilo, carbocicilalquilo, NR¹⁰R¹²NR¹⁰CO₂R¹¹, NR¹⁰CONR¹⁰R#12#, NR¹⁰SO₂NR¹⁰R¹²NR¹⁰-SO₂-R¹¹, CN, CONR¹⁰R¹²CO₂R¹⁰, NO₂, SR¹⁰, SOR¹⁰, SO₂R¹⁰ o SO₂-NR¹⁰R#12#, en el que dicho alquilo C₁₋₆ está opcionalmente sustituido por 1-5 sustituyentes seleccionados independientemente entre hidroxilo, OH, alcoxi C₁₋₆, y haloalquilo C₁₋₆, y en donde dicho heterociclilo, carbociclilo, carbociciloxi, heterocicilalquilo, y carbocicilalquilo están cada uno opcionalmente sustituidos con 1-4 sustituyentes seleccionados independientemente de alquilo C₁₋₆, alquenilo C₂₋₆, alquinilo C₂₋₆, halo, haloalquilo C₁₋₄, CN, NO₂, OR¹³, SR¹³, C(O)R¹⁴, C(O)OR¹³, C(O)NR¹⁵R¹⁶, NR¹⁵R¹⁶NR¹⁵CONHR¹⁶, NR¹⁵C(O)R¹⁴, NR¹⁵C(O)OR¹³, S(O)R¹⁴, S(O)₂R¹⁴, S(O)NR¹⁵R¹⁶ y SO₂NR¹⁵R¹⁶;

50

55

R^F es H, OH, alquilo C₁₋₆, haloalquilo C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆, haloalcoxi C₁₋₆, heterociclilo, carbociclilo, carbociciloxi, heterocicilalquilo, carbocicilalquilo, SOR¹⁰, SO₂R¹⁰, o SO₂-NR¹⁰R¹², en el que dicho alquilo C₁₋₆ está opcionalmente sustituido con 1-5 sustituyentes seleccionados independientemente de hidroxilo, OH, alcoxi C₁₋₆, y haloalquilo C₁₋₆, y en el que dicho heterociclilo, carbociclilo, carbociciloxi, heterocicilalquilo, y carbocicilalquilo están opcionalmente sustituidos con 1-4 sustituyentes seleccionados independientemente de alquilo C₁₋₆, alquenilo C₂₋₆, alquinilo C₂₋₆, halo, haloalquilo C₁₋₄, CN, NO₂, OR¹³, SR¹³, C(O)R¹⁴, C(O)OR¹³, C(O)NR¹⁵R¹⁶, NR¹⁵R¹⁶NR¹⁵CONHR¹⁶, NR¹⁵C(O)R¹⁴, NR¹⁵C(O)OR¹³, S(O)R¹⁴, S(O)₂R¹⁴, S(O)NR¹⁵R¹⁶ y SO₂NR¹⁵R¹⁶;

60

65

R¹ es alquilo C₁₋₆, haloalquilo C₁₋₆, Hidroxialquilo C₁₋₆,-(alquilo C₀₋₆)-O-(alquilo C₁₋₆),-(alquilo C₀₋₆)-O-S-(alquilo C₁₋₆),-(alquilo C₀₋₆)-(cicloalquilo C₃₋₇)-(alquilo C₀₋₆), OH, OR¹⁰, SR¹⁰, COR¹¹, CO₂R¹⁰, CONR¹⁰R¹² carbociclilo, heterociclilo, CN, NR¹⁰R¹², NR¹⁰SO₂R¹⁰, NR¹⁰COR¹⁰, NR¹⁰CO₂R¹⁰, NR¹⁰CONR¹², CR¹⁰R¹¹

CO₂R¹⁰ o CR¹⁰R¹¹ OCOR¹⁰; R², R³, R⁴, R⁵, y R⁶ son cada uno, independientemente, H, OH, halógeno, alquilo C₁₋₆, haloalquilo C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆, haloalcoxi C₁₋₆, tioalcoxi C₁₋₆, NR¹⁰R¹², NR¹⁰CO₂R¹¹, NR¹⁰CONR¹⁰R¹², NR¹⁰SO₂NR¹⁰R¹², NR¹⁰-SO₂-R¹¹, heterociclilo, carbociclilo, carbociclioxi, heterociclioxi, CN, NO₂, COR¹¹, CONR¹⁰R¹², CO₂R¹⁰, NO₂, SR¹⁰, SOR¹⁰, SO₂R¹⁰, o SO₂-NR¹⁰R¹²

R₇ es H o alquilo C₁₋₆ opcionalmente sustituido por 1-3 sustituyentes seleccionados de halo, OH, CO₂H, CO₂-(alquilo- C₁₋₆), y alcoxi C₁₋₃;

R⁸ y R^{8'} son cada uno, independientemente, H, alquilo C₁₋₆, haloalquilo C₁₋₆, halo, alcoxi C₁₋₃, haloalcoxi C₁₋₃, cicloalquilo C₃₋₆, cicloalquiloxi C₃₋₆, OH, CO₂R¹⁰ o OCOR¹⁰, y en donde dicho alquilo C₁₋₆ está opcionalmente sustituido por uno o más sustituyentes seleccionados independientemente entre F, alcoxi C₁₋₃, OH y CO₂R¹⁰;

o R⁷ y R⁸ forman conjuntamente un puente alqueno C_{2,4} o-(alquilo C₀₋₂)-O-(alquilo C₁₋₃)-grupo para formar un anillo de 5 a 7 miembros;

o R⁸ y R^{8'} junto con el átomo de carbono al que están unidos forman un grupo espirociclilo de 3-7 miembros; R⁹ y R^{9'} son cada uno, independientemente, H, alquilo C₁₋₆, halógeno, alcoxi C₁₋₃, haloalcoxi C₁₋₃, cicloalquilo C₃₋₆, cicloalcoxi C₃₋₆, OH, CO₂R¹⁰ o OCOR¹⁰, en el que dicho alquilo C₁₋₆ está opcionalmente sustituido por uno o más sustituyentes seleccionados independientemente entre F, alcoxi C₁₋₃, OH y CO₂R¹⁰;

o R⁹ y R^{9'} junto con el átomo de carbono al que están unidos forman un grupo espirociclilo de 3-7 miembros; o R⁸ y R⁹ juntos con los átomos de C a los que están unidos, forman un grupo de cicloalquilo de 3-7 miembros fusionados o grupo de heterocicloalquilo de 3-7 miembros;

R¹⁰ es H, alquilo C₁₋₆, bencilo, fenilo, o cicloalquilo C₃₋₆, en el que dichos alquilo C₁₋₆, bencilo, fenilo, o cicloalquilo C₃₋₆ están opcionalmente sustituidos con 1-3 sustituyentes seleccionados independientemente entre halo, OH, alquilo C₁₋₃, haloalquilo C₁₋₃, alcoxi C₁₋₃, haloalcoxi C₁₋₃, CO₂H, y CO₂-(alquilo C₁₋₆);

R¹¹ es H, OH, alquilo C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆, bencilo, fenilo, benciloxi, fenilooxi, cicloalquilo C₃₋₆ o cicloalquiloxi C₃₋₆, en el que dicho alquilo C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆, bencilo, fenilo, benciloxi, fenilooxi, cicloalquilo C₃₋₆ o cicloalquiloxi C₃₋₆ están opcionalmente sustituidos con 1-3 sustituyentes seleccionados independientemente de halo, OH, alquilo C₁₋₃, alcoxi C₁₋₃, CO₂H, CO₂-(alquilo C₁₋₆) y CF₃;

R¹² es H, alquilo C₁₋₆, bencilo, fenilo, o cicloalquilo C₃₋₆, en el que dichos alquilo C₁₋₆, bencilo, fenilo, o cicloalquilo C₃₋₆ están opcionalmente sustituidos con 1-3 sustituyentes seleccionados independientemente entre halo, OH, alquilo C₁₋₃, haloalquilo C₁₋₃, alcoxi C₁₋₃, haloalcoxi C₁₋₃, CO₂H, y CO₂-(alquilo C₁₋₆);

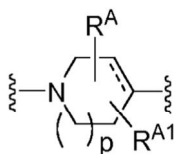
R¹³ y R¹⁴ son cada uno, independientemente, H, alquilo C₁₋₆, haloalquilo C₁₋₆, alqueno C₂₋₆, alquino C₂₋₆, arilo, cicloalquilo, arilalquilo, o cicloalquilalquilo;

R¹⁵ y R¹⁶ son cada uno, independientemente, H, alquilo C₁₋₆, haloalquilo C₁₋₆, alqueno C₂₋₆, alquino C₂₋₆, arilo, cicloalquilo, arilalquilo, o cicloalquilalquilo; o

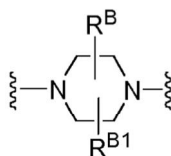
R¹⁵ y R¹⁶ junto con el átomo de N al que están unidos, forman un grupo heterociclilo de 4-6 miembros; y p es 0 o 1;

con la condición de que cuando A es O, y uno de R⁸ y R^{8'} es H, después el otro de R⁸ y R^{8'} no es alcoxi C₁₋₃, haloalcoxi C₁₋₃, cicloalquiloxi C₃₋₆ o OH.

2. El compuesto de la reivindicación 1 en el que W es



3. El compuesto de la reivindicación 1 en el que W es

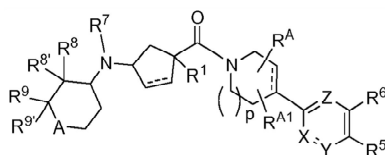


4. El compuesto de la reivindicación 1 en el que V es CR⁵.

5. El compuesto de la reivindicación 1 en la que X es CR².

6. El compuesto de la reivindicación 1 en la que Y es CR³.

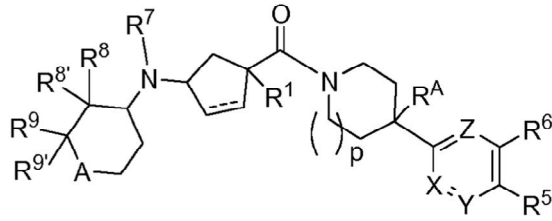
7. El compuesto de la reivindicación 1 en la que Z es CR⁴.
8. El compuesto de la reivindicación 1 en la que X es CR², Y es CR³, y Z es CR⁴.
- 5 9. El compuesto de la reivindicación 1 en el que V es CR⁵, X es CR², Y es CR³, y Z es CR⁴.
10. El compuesto de la reivindicación 1 en el que A es O.
11. El compuesto de la reivindicación 1 en la que A es CR^CR^D.
- 10 12. El compuesto de la reivindicación 1 en la que A es CR^CR^D, uno de R^C y R^D es OH o alcoxi C₁₋₆ y el otro de R^C y R^D es heterociclilo o carbociclilo en el que dicho heterociclilo o carbociclilo están opcionalmente sustituidos con 1-4 sustituyentes seleccionados independientemente de alquilo C₁₋₆, alquenilo C₂₋₆, alquinilo C₂₋₆, halo, haloalquilo C₁₋₄, CN, NO₂, OR¹³, SR¹³, C(O)R¹⁴, C(O)OR¹³, C(O)NR¹⁵R¹⁶, NR¹⁵R¹⁶, NR¹⁵CONHR¹⁶, NR¹⁵C(O)R¹⁴, NR¹⁵C(O)OR¹³, S(O)R¹⁴, S(O)₂R¹⁴, S(O)NR¹⁵R¹⁶ y SO₂NR¹⁵R¹⁶.
- 15 13. El compuesto de la reivindicación 1 donde R^A, R^{A1}, R^B y R^{B1} son cada uno, independientemente, H, OH, halógeno, alquilo C₁₋₆, alquenilo C₂₋₆, alquinilo C₂₋₆, haloalquilo C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆ o haloalcoxi C₁₋₆.
- 20 14. El compuesto de la reivindicación 1 en la que R^A, R^{A1}, R^B y R^{B1} son cada uno, independientemente, H, OH o alcoxi C₁₋₆.
15. El compuesto de la reivindicación 1 en la que R^A, R^{A1}, R^B y R^{B1} son cada uno, independientemente, H o OH.
- 25 16. El compuesto de la reivindicación 1 en la que R⁷ es alquilo C₁₋₆, hidroxialquilo C₁₋₆,-(alquilo C₀₋₆)-O-(alquilo C₁₋₆), o heterociclilo.
17. El compuesto de la reivindicación 1 en la que R⁷ es alquilo C₁₋₆.
- 30 18. El compuesto de la reivindicación 1 en la que R₁ es prop-2-ilo.
19. El compuesto de la reivindicación 1 en el que uno de R⁵ y R⁶ es distinto de H.
20. El compuesto de la reivindicación 1 en el que uno de R⁵ y R⁶ es haloalquilo C₁₋₄.
- 35 21. El compuesto de la reivindicación 1 en la que R₆ es haloalquilo C₁₋₄.
22. El compuesto de la reivindicación 1 en la que R₆ es CF₃.
- 40 23. El compuesto de la reivindicación 1 en la que R⁷ es H.
24. El compuesto de la reivindicación 1 en el que uno de R⁸ y R^{8'} es H y el otro de R⁸ y R^{8'} es alquilo C₁₋₆ o halo.
- 45 25. El compuesto de la reivindicación 1 en el que uno de R⁸ y R^{8'} es H y el otro de R⁸ y R^{8'} es alquilo C₁₋₆.
26. El compuesto de la reivindicación 1 en el que uno de R⁸ y R^{8'} es H y el otro de R⁸ y R^{8'} es metilo o etilo.
27. El compuesto de la reivindicación 1 en la que R⁹ y R^{9'} son ambos H.
- 50 28. El compuesto de la reivindicación 1 que tiene la fórmula Ia:



Ia.

29. El compuesto de la reivindicación 1 que tiene la Fórmula Ib, Ic o Id:

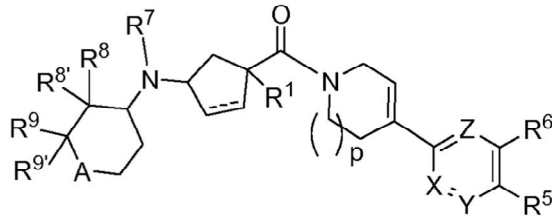
5



10

Ib

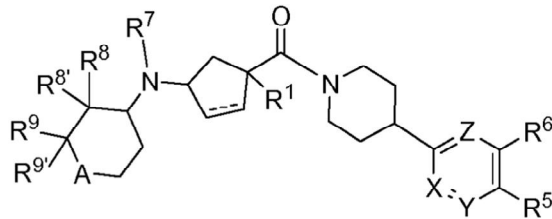
15



20

Ic

25



30

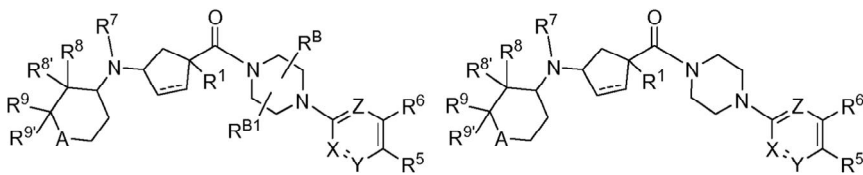
35

Id.

40

30. El compuesto de la reivindicación 1 que tiene la fórmula Ie o If:

45



50

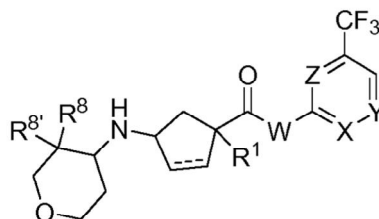
Ie

If.

55

31. El compuesto de la reivindicación 1 que tiene la Fórmula Ig:

60

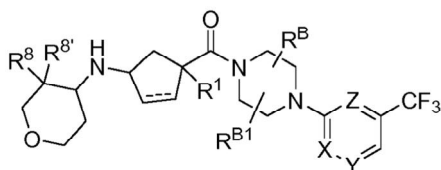


65

Ig.

32. El compuesto de la reivindicación 1 que tiene la Fórmula Ih o Ii:

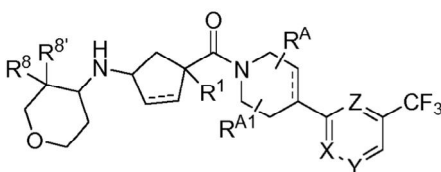
5



Ih

10

15



Ii.

20

33. El compuesto de la reivindicación 1 que se selecciona de:

25

N-[(1*R*, 3*S*)-3-isopropilo-3-({4-[3-(trifluorometilo)fenilo]piperazina-1-il}carbonilo)ciclopentilo]tetrahidro-2H-piran-4-amina;

N-[(1*R*, 3*S*)-3-isopropilo-3-({4-[4-(trifluorometilo)fenilo]piperazina-1-il}carbonilo)ciclopentilo]tetrahidro-2H-piran-4-amina;

30

N-[(1*R*, 3*S*)-3-isopropilo-3-({4-[2-(trifluorometilo)fenilo]piperazina-1-il}carbonilo)ciclopentilo]tetrahidro-2H-piran-4-amina;

N-[(1*R*, 3*S*)-3-({4-[3,5-bis (trifluorometilo)fenilo]piperazina-1-il}carbonilo)-3-isopropilciclopentilo]tetrahidro-2H-piran-4-amina;

35

N-[(1*R*, 3*S*)-3-isopropilo-3-({4-[3-(trifluorometilo)fenilo]piperazina-1-il{carbonilo)ciclopentilo]-3-metiltetrahidro-2H-piran-4-amina;

3-etilo-N-[(1*R*, 3*S*)-3-isopropilo-3-({4-[3-(trifluorometilo)fenilo]piperazina-1-il}carbonilo)ciclopentilo]tetrahidro-2H-piran-4-amina;

N-[(1*R*, 3*S*)-3-isopropilo-3-({4-[3-(trifluorometilo)fenilo]piperazina-1-il}carbonilo)ciclopentilo]-3-(methoxime-Thyl)tetrahidro-2H-piran-4-amina;

40

N-[(1*R*, 3*S*)-3-isopropilo-3-({4-[4-(trifluorometilo)piridina-2-il]piperazina-1-il}carbonilo)ciclopentilo]-3-metiltetrahidro-2H-piran-4-amina;

3-etilo-N-[(1*R*, 3*S*)-3-isopropilo-3-({4-[4-(trifluorometilo)piridina-2-il]piperazina-1-il}carbonilo)ciclopentilo]tetrahidro-2H-piran-4-amina;

N-[(1*R*, 3*S*)-3-isopropilo-3-({4-[5-(trifluorometilo)piridina-3-il]piperazina-1-il {carbonilo)ciclopentilo]-3-metiltetrahidro-2H-piran-4-amina;

45

3-etilo-N-[(1*R*, 3*S*)-3-isopropilo-3-({4-[5-(trifluorometilo)piridina-3-il]piperazina-1-il}carbonilo)ciclopentilo]tetrahidro-2H-piran-4-amina;

N-[(1*R*, 3*S*)-3-isopropilo-3-[(4-fenilo-3,6-dihidropiridina-1(2H)-il)carbonilo] ciclopentilo {tetrahidro-2H-piran-4-amina;

50

N-[(1*R*, 3*S*)-3-isopropilo-3-[(4-fenilo-3,6-dihidropiridina-1(2H)-il)carbonilo]ciclopentilo} -3-metiltetrahidro-2H-piran-4-amina;

N-[(1*R*, 3*S*)-3-isopropilo-3-[(4-fenilpiperidina-1-il)carbonilo]ciclopentilo]tetrahidro-2H-piran-4-amina;

1-[(1*S*, 3*R*)-1-isopropilo-3-[[2H-piran-4-il-3-metiltetrahidro]amino]ciclopentilo]carbonilo]-4-[3-(trifluorometilo)fenilo]piperidina-4-ol;

55

1-[(1*S*, 3*R*)-1-isopropilo-3-[[3-metiltetrahidro-2H-piran-4-il] amino {ciclopentilo}carbonilo]-4-[4-(trifluorometilo)fenilo]piperidina-4-ol;

N-[(1*R*, 3*S*)-3-isopropilo-3-({4-[2-(trifluorometilo)fenilo]-3,6-dihidropiridina-1(2H)-il}carbonilo)ciclopentilo]tetrahidro-2H-piran-4-amina;

N-[(1*R*, 3*S*)-3-isopropilo-3-({4-[3-(trifluorometilo)fenilo]-3,6-dihidropiridina-1(2H)-il}carbonilo)ciclopentilo]tetrahidro-2H-piran-4-amina;

60

N-[(1*R*, 3*S*)-3-isopropilo-3-({4-[3-(trifluorometilo)fenilo]-3,6-dihidropiridina-1(2H)-il}carbonilo)ciclopentilo]-3-metiltetrahidro-2H-piran-4-amina;

3-etilo-N-[(1*R*, 3*S*)-3-isopropilo-3-({4-[3-(trifluorometilo)fenilo]-3,6-dihidropiridina-1(2H)-il}carbonilo) ciclopentilo]tetrahidro-2H-piran-4-amina;

65

N-[(1*R*, 3*S*)-3-isopropilo-3-({4-(trifluorometilo)-3',-2,4'-bipiridina-1 6'-dihidro' (2'H)-il}carbonilo)ciclopentilo]-3-metiltetrahidro-2H-piran-4-amina; 3-etilo-N-[(1*R*, 3*S*)-3-isopropilo-3-({4-(trifluorometilo)-3',6'-dihidro-2,4'-bipiridina-1'(2'H)-il}carbonilo)ciclopentilo]tetrahidro-2H-piran-4-amina;

- N-((1R, 3S)-3-isopropilo-3-{{5-(trifluorometilo)-3', 3,4' bipiridina-1 6'-dihidro'(2'H)-il}carbonilo)ciclopentilo)-3-
 metiltetrahidro-2H-piran-4-amina;
 3-etilo-N-((1R,3S)-3-isopropilo-3-{{5-(trifluorometilo)-3',6'-dihidro-3,4'-bipiridina-1'(2'H)-
 il}carbonilo)ciclopentilo)tetrahidro-2H-piran-4-amina;
 5 N-[(1R,3S)-3-isopropilo-3-(4-[4-(trifluorometilo)pirimidina-2-il]piperazina-1-il{carbonilo)ciclopentilo]-3-
 metilo-tetrahidro-2H-piran-4-amina;
 3-etilo-N-[(1R,3S)-3-isopropilo-3-(4-[4-(trifluorometilo)pirimidina-2-il]piperazina-1-
 il}carbonilo)ciclopentilo]tetrahidro-2H-piran-4-amina;
 10 N-[(1R,3S)-3-isopropilo-3-(4-[6-(trifluorometilo)piridina-2-il]piperazina-1-ilcarbonilo)ciclopentilo]-3-
 metiltetrahidro 2H piran-4-amina;
 N-[(1R,3S)-3-isopropilo-3-(4-[6-(trifluorometilo)pirimidina-4-il]piperazina-1-ilcarbonilo)ciclopentilo]-3-
 metiltetrahidro 2H piran-4-amina;
 N-[(1R,3S)-3-isopropilo-3-(4-[6-metilo-4-(trifluorometilo)piridina-2-il]piperazina-1-ilcarbonilo)ciclopentilo]-3-
 15 metiltetrahidro-2H-piran-4-amina;
 N-[(1R,3S)-3-isopropilo-3-(4-[3-(trifluorometilo)fenilo]piperidina-1-ilcarbonilo)ciclopentilo]tetrahidro-2H-
 piran-4-amina;
 N-[(1R, 3S)-3-isopropilo-3-(4-[3-(trifluorometilo)fenilo]piperidina-1-ilcarbonilo)ciclopentilo]-3-metiltetrahidro-
 2H-piran-4-amina;
 20 2-[(1R,3S)-3-[(3-metiltetrahidro-2H-piran-4-il)amino]-1-(4-[4-(trifluorometilo)piridina-2-il]piperazina-1 -ylcar-
 carbonilo)ciclopentilo] propan-2-ol;
 2-[(1R, 3S)-3-[(4R)-3-metiltetrahidro-2H-piran-4-il]amino-1-(4-[4-(trifluorometilo)pirimidina-2-il]piperazina-1-
 ilcarbonilo)ciclopentilo] propan-2-ol;
 2-[(1 S, 3S)-3-[(3-metiltetrahidro-2H-piran-4-il)amino]-1-(4-[6-(trifluorometilo)piridina-2-il]piperazina-1 -
 ylar- carbonilo)ciclopentilo] propan-2-ol;
 25 N-[(1S,3S)-3-etilo-3-(4-[4-(trifluorometilo)piridina-2-il]piperazina-1-ilcarbonilo)ciclopentilo]-3-metiltetrahidro-
 2H-piran-4-amina;
 (4R)N-[(1R,3S)-3-etilo-3-(4-[4-(trifluorometilo)pirimidina-2-il]piperazina-1-ilcarbonilo)ciclopentilo]-3-
 metiltetrahidro-2H-piran-4-amina;
 30 N-[(1S,3S)-3-etilo-3-(4-[6-(trifluorometilo)piridina-2-il]piperazina-1-ilcarbonilo)ciclopentilo]-3-metiltetrahidro-
 2H-piran-4-amina;
 (4R)N-[(1R,3S)-3-metilo-3-(4-[4-(trifluorometilo)pirimidina-2-il]piperazina-1-ilcarbonilo)ciclopentilo]-3-metilo-
 tetrahidro-2H-piran-4-amina;
 (4R)-3-metilo-N-[(1R,3S)-3-(2-metoxietilo)-3-(4-[4-(trifluorometilo)piridina-2-il]piperazina-1-
 35 ilcarbonilo)ciclopentilo]tetrahidro-2H-piran-4-amina;
 3-metilo-N-[(1S,3S)-3-(2-metoxietilo)-3-(4-[4-(trifluorometilo)pirimidina-2-il]piperazina-1-
 ilcarbonilo)ciclopentilo]tetrahidro-2H-piran-4-amina;
 (4R)N-[(1R,3S)-3-(etoximetilo)-3-(4-[4-(trifluorometilo)piridina-2-il]piperazina-1-ilcarbonilo)ciclopentilo]-3-
 metiltetrahidro-2H-piran-4-amina;
 (4R)N-[(1R,3S)-3-(etoximetilo)-3-(4-[4-(trifluorometilo)piridina-2-il]piperazina-1-ilcarbonilo)ciclopentilo]-3-
 40 Etiltetrahidro-2H-piran-4-amina;
 (4R)N-[(1R,3S)-3-(etoximetilo)-3-(4-[4-(trifluorometilo)pirimidina-2-il]piperazina-1-ilcarbonilo)ciclopentilo]-3-
 metiltetrahidro-2H-piran-4-amina;
 (4R)-3-metilo-N-[(1R,3S)-3-(metoximetilo)-3-(4-[4-(trifluorometilo)piridina-2-il]piperazina-1-ilcarbonilo) cy-
 45 cloclopentilo]tetrahidro-2H-piran-4-amina;
 (4R)-3-metilo-N-[(1R,3S)-3-(metoximetilo)-3-(4-[4-(trifluorometilo)pirimidina-2-il]piperazina-1-ilcarbonilo) cy-
 cloclopentilo]tetrahidro-2H-piran-4-amina;
 (4R)-3-metilo-N-[(1R,3S)-3-[(3R)tetrahidrofurano-3-il]-3-(4-[4-(trifluorometilo)piridina-2-il]piperazina-1-
 50 ilcarbonilo)ciclopentilo]tetrahidro-2H-piran-4-amina; y (4R)-3-metilo-N-[(1R, 3S)-3-[(3 R)tetrahidrofurano-3-
 il]-3-(4-[4-(trifluorometilo)pirimidina-2-il]piperazina-1-il-carbonilo)ciclopentilo]tetrahidro-2H-piran-4-amina; o
 una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.
34. El compuesto de la reivindicación 1 que es N-[3-isopropilo-3-(4-[4-(trifluorometilo)pirimidina-2-il]piperazina-
 1-il}carbonilo)ciclopentilo]-3-metiltetrahidro 2H-piran-4-amina, o una sal farmacéuticamente aceptable del
 55 mismo.
35. El compuesto de la reivindicación 34 que es N-[(1R,3S)-3-isopropilo-3-(4-[4-(trifluorometilo)pirimidina-2-
 il]piperazina-1-il {carbonilo)ciclopentilo]-3-metiltetrahidro-2H-piran-4-amina, o una sal farmacéuticamente
 aceptable del mismo.
36. Una composición que comprende un compuesto de la reivindicación 1 y un vehículo farmacéuticamente
 60 aceptable.
37. Un compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1-35 para uso en un método de tratamiento.
38. Un método para modular la actividad de un receptor de quimiocinas *in vitro* que comprende la puesta en
 65 contacto de dicho receptor de quimiocina con un compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1-35.

- 5
- 10
- 15
- 20
- 25
- 30
- 35
- 40
- 45
- 50
- 55
- 60
- 65
39. El método de la reivindicación 38 en el que dicho receptor de quimioquinas es CCR2.
40. El método de la reivindicación 38 en el que dicha modulación es la inhibición.
41. El método de la reivindicación 38 en el que dicho compuesto es un inhibidor selectivo de CCR2.
42. El uso de una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1-35 en la fabricación de un medicamento para el tratamiento de una enfermedad asociada con la expresión o actividad de un receptor de quimioquinas en un paciente, en el que dicha enfermedad es una enfermedad inflamatoria, una enfermedad metabólica, un trastorno inmunológico o cáncer.
43. Un compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1-35 para uso en el tratamiento de una enfermedad asociada con la expresión o actividad de un receptor de quimioquinas en un paciente, en el que dicha enfermedad es una enfermedad inflamatoria, una enfermedad metabólica, un trastorno inmunológico o cáncer.
44. El uso de la reivindicación 42, o el compuesto para el uso de acuerdo a la reivindicación 43, en el que dicha enfermedad es una enfermedad inflamatoria.
45. El uso de la reivindicación 44, o el compuesto para su uso según la reivindicación 44, en el que la enfermedad inflamatoria se selecciona de entre las enfermedades que tienen un componente inflamatorio tales como el asma, la estacional y la rinitis alérgica perenne, sinusitis, conjuntivitis, degeneración macular relacionada con la edad, alergia a los alimentos, dijo, envenenamiento, psoriasis, urticaria, prurito, eczema, enfermedad inflamatoria del intestino, enfermedad trombotica, otitis media, cirrosis hepática, enfermedad cardíaca, enfermedad de Alzheimer, sepsis, restenosis, aterosclerosis, diabetes de tipo II, síndrome metabólico, la esclerosis múltiple, enfermedad de Crohn, colitis ulcerosa, enfermedades de hipersensibilidad pulmonar, fibrosis pulmonar inducida por fármacos, enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC), artritis reumatoide, nefritis, colitis ulcerosa, dermatitis atópica, accidente cerebrovascular, lesión nerviosa aguda, sarcoidosis, hepatitis, endometriosis, dolor neuropático, neumonitis por hipersensibilidad, neumonías eosinofílicas, hipersensibilidad de tipo retardado y enfermedad pulmonar intersticial (ILD) (por ejemplo, fibrosis pulmonar idiopática, o EPI asociada con la artritis reumatoide, el lupus eritematoso sistémico, espondilitis anquilosante, esclerosis sistémica, síndrome de Sjogren, polimiositis o dermatomiositis).
46. El uso de la reivindicación 42, o el compuesto para su uso según la reivindicación 43, en el que dicha enfermedad es un trastorno inmune.
47. El uso de la reivindicación 46, o el compuesto para su uso según la reivindicación 46, en el que dicho trastorno inmunológico se selecciona de artritis reumatoide, artritis psoriásica, lupus eritematoso sistémico, miastenia grave, diabetes juvenil, glomerulonefritis, tiroiditis autoinmune, y rechazo de trasplante de órganos incluyendo rechazo de aloinjertos y enfermedad de injerto contra huésped.
48. El uso de la reivindicación 42, o el compuesto para su uso según la reivindicación 43, en el que dicha enfermedad es artritis reumatoide, aterosclerosis, lupus, esclerosis múltiple, dolor neuropático, rechazo de trasplante, diabetes, o la obesidad.
49. El uso de la reivindicación 42, o el compuesto para su uso según la reivindicación 43, en el que dicha enfermedad es cáncer.
50. El uso de la reivindicación 49, o el compuesto para su uso según la reivindicación 49, en el que dicho cancer se caracteriza por un tumor asociado a macrófagos.
51. El uso de la reivindicación 49, o el compuesto para su uso según la reivindicación 49, en el que dicho cáncer es cáncer de mama, cáncer de ovario o el mieloma múltiple.
52. El uso de la reivindicación 49, o el compuesto para su uso según la reivindicación 49, en el que el uso comprende además la administración de un agente anti-inflamatorio.
53. El uso de la reivindicación 52, o el compuesto para su uso según la reivindicación 52, en el que dicho agente antiinflamatorio es un anticuerpo.