

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 439 894**

51 Int. Cl.:

C07D 207/14 (2006.01)
C07D 403/12 (2006.01)
C07D 413/14 (2006.01)
C07D 417/12 (2006.01)
C07D 401/12 (2006.01)
C07D 401/14 (2006.01)
C07D 417/14 (2006.01)
C07D 413/12 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **16.12.2004 E 04814497 (6)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **02.10.2013 EP 1696919**

54 Título: **Derivados de 3-cicloalquilaminopirrolidina como moduladores de receptores de quimioquina**

30 Prioridad:

18.12.2003 US 531270 P

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

27.01.2014

73 Titular/es:

**INCYTE CORPORATION (100.0%)
EXPERIMENTAL STATION, BUILDING 336, RT.
141 & HENRY CLAY ROAD
WILMINGTON, DE 19880, US**

72 Inventor/es:

**XUE, CHU-BIAO;
METCALF, BRIAN;
HAN, AMY QI;
ROBINSON, DARIUS J.;
ZHENG, CHANGSHENG;
WANG, ANLAI y
ZHANG, YINGXIN**

74 Agente/Representante:

IZQUIERDO FACES, José

ES 2 439 894 T3

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

DESCRIPCIÓN**DERIVADOS DE 3-CICLOALQUILAMINOPIRROLIDINA COMO MODULADORES DE RECEPTORES DE QUIMIOQUINA****Campo de la invención**

5 La presente invención está dirigida a moduladores de receptores de quimiocinas, por ejemplo, antagonistas, y su uso como agentes médicos. La presente invención se refiere a demás a compuestos y métodos médicos nuevos de tratamiento de inflamación, y otras enfermedades especialmente aquellas asociados con acumulación de linfocitos y monocitos tales como artritis reumatoide, lupus, enfermedad de injerto contra huésped y/o rechazo a trasplantes. Más particularmente, la presente invención se refiere a derivados de 3-cicloalquilaminopirrolidina y su uso como moduladores de receptores de quimiocinas.

10 Más específicamente, la presente invención se refiere a nuevos compuestos bioactivos anti-inflamatorios e inmunomoduladores y composiciones farmacéuticas de los mismos que actúan mediante antagonismos del receptor CCR2, (también conocido como el receptor MCP-1), y por lo tanto lleva a la inhibición de la Proteína Quimioatrayente de Monocitos (MCP-1). Los nuevos compuestos son derivados de 3-cicloalquilaminopirrolidina. La invención se refiere además a compuestos nuevos para su uso en las composiciones, a procesos para su preparación, a intermediarios útiles en su preparación y a su uso como agentes terapéuticos.

15 Los moduladores/antagonistas del receptor de quimiocinas de la invención pueden ser efectivos como agentes terapéuticos y/o agentes preventivos para enfermedades tales como aterosclerosis, asma, fibrosis pulmonar, miocarditis, colitis ulcerosa, psoriasis, nefritis (nefropatía), esclerosis múltiple, lupus, lupus eritematoso sistémico, hepatitis, pancreatitis, sarcoidosis, trasplante de órganos, enfermedad de Crohn, endometriosis, insuficiencia cardíaca congestiva, meningitis viral, infarto cerebral, neuropatía, enfermedad de Kawasaki y sepsis, en las que la infiltración de tejidos de leucocitos de sangre, tales como monocitos y linfocitos, juegan un papel principal en la iniciación, progresión o mantenimiento de la enfermedad.

20 La presente invención también proporcionar compuestos bioactivos inmunomoduladores y composiciones farmacéuticas de los mismos mediante antagonismo del receptor CCR5.

Antecedentes de la invención

25 La migración y transporte de leucocitos de vasos sanguíneos a tejidos enfermos parece ser un componente crucial para la iniciación de respuestas inflamatorias que luchan contra la enfermedad normal. El proceso, también conocido como reclutamiento de leucocitos, también se relaciona con la aparición y progresión de enfermedades inflamatorias que ponen en riesgo la vida así como enfermedades autoinmunes debilitadoras. La patología resultante de estas enfermedades deriva del ataque de las defensas del sistema inmune del cuerpo sobre los tejidos normales. Por consiguiente, la prevención y bloqueo del reclutamiento de leucocitos a tejidos dianas en enfermedad inflamatoria y autoinmune sería una técnica muy efectiva para intervención terapéutica.

30 Las diferentes clases de células leucocitarias que están implicadas en las repuestas inmunes celulares incluyen monocitos, linfocitos, neutrófilos, eosinófilos y basófilos. En la mayoría de los casos, los linfocitos son las clase de leucocitos que inicia, coordina y mantiene las respuestas inflamatorias crónicas, y de este modo generalmente la clase más importantes de células que se bloquean para entrara a los sitios inflamatorios. Los linfocitos atraen monocitos a los sitios de los tejidos, que, colectivamente con los linfocitos, son responsables de la mayoría del daño real del tejido que ocurre en enfermedad inflamatoria. La infiltración de los linfocitos y/o monocitos es conocida por llevar a una amplia variedad de enfermedades crónicas autoinmunes, y también rechazos de trasplantes de órganos. Estas enfermedades incluyen, aunque no se limitan a, artritis reumatoide, dermatitis de contacto crónica, enfermedad inflamatoria del intestino, lupus, lupus eritematosos sistémico, esclerosis múltiple, aterosclerosis, psoriasis, sarcoidosis, fibrosis pulmonar idiopática, dermatomiositis, penfigoide cutáneo y enfermedades relacionadas (por ejemplo, pénfigo vulgar, p. foliáceo, p. eritematoso), glomerulonefritis, vasculitis, hepatitis, diabetes, rechazo a aloinjerto, y enfermedad de injerto contra huésped.

35 El proceso, por el cual los leucocitos abandonan la corriente abajo y se acumulan en el sitio inflamatorio, y comienzan una enfermedad, tiene al menos tres etapas que se han descrito como (1) circulación, (2) activación/adhesión firme y (3) migración transendotelial [Springer, T. A., Nature 346:425-433 (1990); Lawrence y Springer, Cell 65:859-873 (1991); Butcher, E. C., Cell 67:1033-1036 (1991)]. La segunda etapa se media en el nivel molecular por los receptores quimioatrayentes. Los receptores quimioatrayentes en la superficie de los leucocitos se unen después con las citoquinas quimioatrayentes que secretan las células en el sitio del daño o infección. La unión de los receptores activa a los leucocitos, aumenta la adhesión de las moléculas de adhesión que median la migración transendotelial, y promueve la migración dirigida de las células hacia la fuente de la citoquina quimioatrayente.

40 Las citoquinas quimiotácticas (factores quimioatrayentes/activadores de leucocitos) también conocidas como quimioquinas, también conocidas como intercrinas y citoquinas SIS son un grupo de factores de polipéptido inflamatorios/inmunomoduladores, de peso molecular de 6-15 kDa, que se liberan por una amplia variedad de

5 células tales como macrófagos, monocitos, eosinófilos, neutrófilos, fibroblastos, células endoteliales vasculares, células del músculo liso, y mastocitos, en sitios inflamatorios (revisado en Luster, *New Eng. J Med*, 338, 436-445 (1998) y Rollins, *Blood*, 90, 909-928 (1997)). También, las quimiocinas se han descrito en Oppenheim, J. J. et al., *Annu. Rev. Immunol.*, 9:617-648 (1991); Schall y Bacon, *Curr. Opin. Immunol.*, 6:865-873 (1994); Baggolini, M. et al., y *Adv. Immunol.*, 55:97-179 (1994). Las quimiocinas tienen la habilidad de estimular la migración de célula dirigida, un proceso conocido como quimiotaxis. Cada quimiocina contiene cuatro residuos de cisteína © y dos enlaces internos de disulfuro, las quimiocinas pueden agruparse en dos subfamilias, en base a si los dos residuos de cisteína de amino terminal están inmediatamente adyacentes (familia CC) o separados por un aminoácido (familia CXC). Estas diferencias se correlacionan con la organización de las dos subfamilias en grupos genéticos separados.

10 Dentro de cada grupo genético, las quimiocinas típicamente muestran similitudes secuenciales entre 25 y 60%. Las quimiocinas CXC, tales como interleuquina-8 (IL-8), proteína-2 activadora de neutrófilo (NAP-2) y proteína con actividad estimulante de crecimiento de melanoma (MGSA) son quimiotácticas principalmente para neutrófilos y linfocitos T, mientras que las quimiocinas CC, tales como RANTES, MIP-1 α , MIP-1 β , las proteínas quimiotácticas de monocito (MCP-1, MCP-2, MCP-3, MCP-4 y MCP-5) y las eotaxinas (-1 y -2) son quimiotácticas para, entre otros

15 tipos celulares, macrófagos, linfocitos T, eosinófilos, células dendríticas, y basófilos. También existen las quimiocinas linfotactina-1, linfotactina-2 (ambas quimiocinas C), y fractalquina (una quimiocina CXXXC) que no corresponden a ninguna de las principales subfamilias de quimiocina.

20 MCP-1 (también conocido como MCAF (abreviatura para factor quimiotáctico y activador de macrófago) o JE) es una quimiocina CC producida por monocitos/macrófagos, célula del músculo liso, fibroblastos, y células endoteliales vasculares y provoca migración celular y adhesión celular de monocitos (véase por ejemplo Valente, A. J., et al., *Biochemistry*, 1988, 27, 4162; Matsushima, K., et al., *J. Exp. Med.*, 1989, 169, 1485; Yoshimura, T., et al., *J. Immunol.*, 1989, 142, 1956; Rollins, B. J., et al., *Proc. Natl. 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. Natl. Acad. Sci. USA*, 1994, 91, 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.*, 1996, 156, 322; Allavena, P., et al., *Eur. J. Immunol.*, 1994, 24, 3233), así como liberación de histamina mediadora por basófilos (véase por ejemplo Alam, R., et al., *J. Clin. Invest.*, 1992, 89, 723; Bischoff, S. C., et al., *J. Exp. Med.*, 1992, 175, 1271; Kuna P., et al., *J. Exp. Med.*, 1992, 175, 489). Además, la alta expresión de MCP-1 se ha presentado en enfermedades donde se cree que la acumulación de monocito/macrófago y/o células T es importante para la iniciación o progresión de enfermedades, tales como aterosclerosis (véase por ejemplo Hayes, I. M., et al., *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.*, 1998, 18, 397; Takeya, M., et al., *Hum. Pathol.*, 1993, 24, 534; Yla-Herttuala, S., et al., *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 1991, 88, 5252; Nelken, N. A., *J. Clin. Invest.*, 1991, 88, 1121), artritis reumatoide (véase por ejemplo Koch, A. E., et al., *J. Clin. Invest.*, 1992, 90, 772; Akahoshi, Ta. Et al., *Arthritis Reum.*, 1993, 36, 762; Robinson, E., et al., *Clin. Exp. Immunol.*, 101, 398), nefritis (véase por ejemplo Noris, M., et al., *Lab. Invest.*, 1995, 73, 804; Wada, T., et al., *Kidney Int.*, 1996, 49, 761; Gesualdo, L., et al., *Kidney Int.*, 1997, 51, 155), nefropatía (véase por ejemplo Saitoh, A., et al., *J. Clin. Lab. Anal.*, 1998, 12, 1; Yokoyama, H., et al., *J. Leukoc. Biol.*, 1998, 63, 493), fibrosis pulmonar, sarcoidosis pulmonar (veas por ejemplo Sugiyama, Y., et al., *Internal Medicina*, 1997, 7, 254; Stephene, T. H., *Am. J. Respir. Crit. Care Med.*, 1997, 156, 1377; Sousa, A. R., et al., *Am. J. Respir. Cell Mol. Biol.*, 1994, 10, 142), esclerosis múltiple (vease 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 del intestino (veas por ejemplo Grimm, M. C., et al., *J. Leukoc. Biol.*, 1996, 59, 804; Reinecker, H. C., et al., *Gastroenterology*, 1995, 106, 40), miocarditis (veas por ejemplo Seino, Y., et al., *Cytokine*, 1995, 7, 301), endometriosis (véase por ejemplo Jolicoeur, C., et al., *Am. J. Pathol.*, 1998, 152, 125), adhesión intraperitoneal (véase por ejemplo Zeyneloglu, H. B., et al., *Human Reproduction*, 1998, 13, 1194), insuficiencia cardiaca congestiva (véase por ejemplo Aurust, PI, et al., *Circulation*, 1998, 97, 1136), hepatopatía 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, C. A.; et al., *Infect. Immun.*, 1998, 66, 3569). Además, se ha presentado que el anticuerpo anti-MCP-1 muestra un efecto inhibidor o un efecto terapéutico en modelos animales de artritis reumatoide (véase por ejemplo Schimmer, R. C., et al., *J. Immunol.*, 1998, 160, 1466; Chrier, D. J., *J. Leukoc. Biol.*, 1998, 63, 359; Ogata, H., et al., *J. Pathol.*, 1997, 182, 1096), esclerosis múltiple (véase por ejemplo Karpus, W. J., et al., *J. Leukoc. Biol.*, 1997, 62, 681), nefritis (véase por ejemplo Lloyd, C. M., 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, N. W., *J. Immunol.*, 1997, 158, 4398), aterosclerosis (véase por ejemplo Guzman, L. A., et al., *Circulation*, 1993, 88 (supl), I-371), hipersensibilidad de tipo tardío (véase por ejemplo Rand, M. L., et al., *Am. J. Pathol.*, 1996, 148, 855), hipertensión pulmonar (véase por ejemplo Kimura, H., et al., *Lab. Invest.*, 1998, 78, 571), y adhesión intraperitoneal (véase por ejemplo Zeyneloglu, H. B., et al., *Am. J. Obstetr. Gynecol.*, 1998, 179, 438). También se ha presentado que un antagonista peptídico de MCP-1, MCP-1 (9-4-76) inhibe artritis en el modelo de ratón (base Gong, J.-H, *J. Exp. 4ª ed.*, 1997, 186, 131), así como estudios en ratones deficientes de MCP-1 han mostrado 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).

65 La bibliografía publicada indica que las quimiocinas tales como MCP-1 y MIP-1 α atraen monocitos y linfocitos a los sitios de la enfermedad y median su activación y de este modo se piensa que están íntimamente implicados en la iniciación, progresión y mantenimiento de enfermedades que implican profundamente monocitos y

linfocitos, tales como aterosclerosis, restenosis, artritis reumatoide, psoriasis, asma, colitis ulcerosas, nefritis (nefropatía), esclerosis múltiple, fibrosis pulmonar, miocarditis, hepatitis, pancreatitis, sarcoidosis, enfermedad de Crohn, endometriosis, insuficiencia cardiaca congestiva, meningitis viral, infarto cerebral, neuropatía, enfermedad de Kawasaki y sepsis (véase por ejemplo, Rovin, B. H., et al., *Am. J. Kidney Dis.*, 1998, 31, 1065; Lloyd, C., et al., *Curr. Opin. Nephrol. Hypertens.*, 1998, 7, 281; Conti, P., et al., *Allergy and Asthma Proc.*, 1998, 19, 121; Ransohoff, R. M., et al., *Trends Neurosci.*, 1998, 21, 154; MacDermott, R. P., et al., *Inflammatory Bowel Diseases*, 1998, 4, 54).

Las quimiocinas se unen a receptores específicos de superficie celular pertenecientes a la familia de proteínas de dominio transmembrana de siete dominios acopladas a la proteína G (revistado en Horuk, *Trends Pharm. Sci.*, 15, 159-165 (1994)) que se llaman "receptores de quimiocina". En la unión su ligandos cognatos, receptores de quimiocina transducen una señal intercelular a través de la proteínas G triméricas, dando como resultado, entre otras respuestas, un rápido incremento en la concentración de calcio intracelular, cambios en la forma celular, mayor expresión de moléculas de adhesión celular, desgranulación, y promoción de migración celular.

WO2004050024 desvela derivados de 3-aminopirrolidina y su uso como moduladores de receptor de quimiocina. Los compuestos de WO2004050024 comprenden un grupo cicloalquilo unido al pirrolidina-nitrógeno y en el cabono 3-posición del anillo de pirrolidina hay un enlace de amida.

Los receptores que codifican genes de quimiocinas específicas se han clonado, y ahora se conoce que estos receptores son receptores de dominio transmembrana de siete dominios acoplados a la proteína G presentes en varias poblaciones de leucocitos. Hasta ahora, se han identificado al menos cinco receptores de quimiocina CXCR1- CXCR5) y ocho receptores de quimiocina CC (CCR1-CCR8). Por ejemplo, IL-8 es un ligando para CXCR1 y CXCR2, MIP-1 α es el de CCR1 y CCR5, y MCP-1 es el de CCR2A y CCR2B (para referencia, véase por ejemplo, Holmes, W. E., et al., *Science* 1991, 253, 1278-1280; Murphy P. M., et al., *Science*, 253, 1280-1283; Neote, K., et al., *Cell*, 1993, 72, 415-425; Charo, I. F., et al., *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 1994, 91, 2752-2756; Yamagami, S., et al., *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, 1994, 202, 1156-1162; Combadier, C., et al., *The Journal of Biological Chemistry*, 1995, 270, 16491-16494, Power, C. A., et al., *J. Biol. Chem.*, 1995, 270, 19495-19500; Samson, M., et al., *Biochemistry*, 1996, 35, 3362-3367; Murphy, P. M., *Annual Review of Immunology*, 1994, 12, 592-633). Se ha presentado que la inflamación del pulmón y formación de granuloma se suprimen en ratones deficientes de CCR1 (vease 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 disminuyó en ratones deficientes de CCR2 (véase Boring, L., et al., *Nature*, 1998, 394, 894; Kuziel, W. A., et al., *Proc. Natl. Acad. Sci., USA*, 1997, 94, 12053; Kurihara, T., et al., *J. Exp. Med.*, 1997, 186, 1757; Boring, L., et al., *J. Clin. Invest.*, 1997, 100, 2552).

Por consiguiente, los fármacos que inhiben la unión de quimiocinas tales como MCP-1 y/o MIP-1 α con estos receptores, por ejemplo, antagonistas de receptor de quimiocina, pueden ser útiles como agentes farmacéuticos que inhiben la acción de quimiocinas tales como MCP-1 y/o MIP-1 α en las células dianas, pero la técnica anterior no menciona derivados de 3-cicloalquilaminopirrolidina que tengan tales efectos farmacológicos. La identificación de compuestos que modulen la función de CCR2 y/o CCR5 representa un excelente acercamiento al diseño de un fármaco para el desarrollo de agentes farmacológicos para el tratamiento de condiciones inflamatorias y enfermedades asociadas con la activación de CCR1 y/o CCR5, tales como artritis reumatoide, lupus y otras enfermedades inflamatorias. La presente invención proporciona soluciones a una necesidad muy sentida en el campo de moduladores y antagonistas de receptor de quimiocina.

Objetos de la invención

Con lo anterior en mente, es un objeto de la presente invención proporcionar antagonistas de receptor de quimiocina y moduladores de receptor de quimiocina para tratar artritis reumatoide.

Otro objeto de la invención es proporcionar antagonistas de receptor de quimiocina y su uso como agentes médicos.

Un objeto adicional de la invención es proporcionar moduladores de receptor de quimiocina y su uso como agentes médicos.

Un objeto adicional de la presente invención es proporcionar derivados de 3-cicloalquilaminopirrolidina.

Otro objeto de la invención se relaciona con compuestos y métodos médicos nuevos para el tratamiento de la inflamación.

Otro objeto más de la invención proporciona nuevos compuestos bioactivos anti-inflamatorios e inmunomoduladores y composiciones farmacéuticas de los mismos que actúan mediante antagonismo del receptor CCR2.

Un objeto adicional de la invención proporciona derivados de 3-cicloalquilaminopirrolidina y su uso como moduladores de receptores de quimiocina.

Un objeto adicional de la invención proporciona derivados de 3-cicloalquilaminopirrolidina y su uso en el tratamiento y prevención de aterosclerosis y restenosis.

5 Un objeto más de la invención proporciona derivados de 3-cicloalquilaminopirrolidina y su uso como moduladores del receptor CCR5.

Otro objeto más de la invención proporciona compuestos bioactivos de 3-cicloalquilaminopirrolidina y composiciones farmacéuticas de los mismos que actúan mediante antagonismo del receptor CCR5.

10

Otros objetos y realizaciones de la presente invención se analizan más abajo.

Resumen de la invención

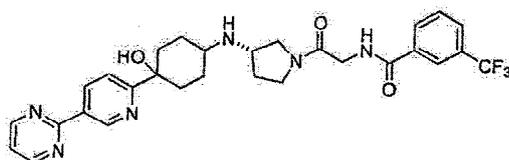
15 En su sentido más amplio, la invención pertenece al contenido como se define en las reivindicaciones. La invención pertenece a un compuesto seleccionado del grupo consistente en:

N-(2-((3S)-3-[(4-Hidroxi-4-fenilciclohexil)amino]pirrolidin-1-il)-2-oxoetil)-3-(trifluorometil)benzamida,
 N-(2-((3S)-3-[(4-Hidroxi-4-piridin-3-ilciclohexil)amino]pirrolidin-1-il)-2-oxoetil)-3-(trifluorometil)benzamida,
 20 N-(2-((3S)-3-[(4-Hidroxi-4-piridin-3-ilciclohexil)(metil)amino]pirrolidin-1-il)-2-oxoetil)-3-(trifluorometil)benzamida,
 N-(2-((3S)-3-[(4-Hidroxi-4-[5-(metoximetil)piridin-2-il]ilciclohexil)amino]pirrolidin-1-il)-2-oxoetil)-3-(trifluorometil)benzamida,
 N-(2-((3S)-3-[(4-[5-[(Dimetilamino)metil]piridin-2-il]4-hidroxiciclohexil)-amino]pirrolidin-1-il)-2-oxoetil)-3-(trifluorometil)benzamida,
 25 N-(2-((3S)-3-[(4-Hidroxi-4-[4-(metilfenil)ciclohexil]amino]pirrolidin-1-il)-2-oxoetil)-3-(trifluorometil)benzamida,
 N-(2-((3S)-3-[(4-hidroxi-4-piridin-3-ilciclohexil)amino]pirrolidin-1-il)-2-oxoetil)-3-(trifluorometil)benzamida,
 N-(2-((3S)-3-[(4-hidroxi-4-piridin-4-ilciclohexil)amino]pirrolidin-1-il)-2-oxoetil)-3-(trifluorometil)benzamida,
 N-[2-((3S)-3-[(4-Hidroxi-4-[5-metilpiridin-2-il]ciclohexil)amino]pirrolidin-1-il)-2-oxoetil)-3-(trifluorometil)benzamida,
 30 N-[2-((3S)-3-[(4-Hidroxi-4-[4-metilpiridin-2-il]ciclohexil)amino]pirrolidin-1-il)-2-oxoetil)-3-(trifluorometil)benzamida,
 N-[2-((3S)-3-[(4-Hidroxi-4-[6-metilpiridin-2-il]ciclohexil)amino]pirrolidin-1-il)-2-oxoetil)-3-(trifluorometil)benzamida,
 N-[2-((3S)-3-[(4-Hidroxi-4-[6-metoxipiridin-2-il]ciclohexil)amino]pirrolidin-1-il)-2-oxoetil)-3-(trifluorometil)benzamida,
 N-[2-((3S)-3-[(4-Hidroxi-4-[6-metoxipiridin-3-il]ciclohexil)amino]pirrolidin-1-il)-2-oxoetil)-3-(trifluorometil)benzamida,
 3-(Trifluorometil)-N-[2-((3S)-3-[(4-hidroxi-4-(5-metil-1,3-tiazol-2-il)ciclohexil)amino]pirrolidin-1-il)-2-oxoetil]-
 35 benzamida,
 3-(Trifluorometil)-N-[2-((3S)-3-[(4-hidroxi-4-(5-(1-hidroxi-1-metiletil)-1,3-tiazol-2-il)ciclohexil)amino]pirrolidin-1-il)-2-oxoetil]-benzamida,
 3-(Trifluorometil)-N-[2-((3S)-3-[(4-hidroxi-4-(5-(metoximetil)-1,3-tiazol-2-il)ciclohexil)amino]pirrolidin-1-il)-2-oxoetil]-benzamida,
 2-(1-Hidroxi-4-[[3(S)-1-[[3-(trifluorometil)benzoil]amino]acetil]pirrolidin-3-il]amino)ciclohexil)-N-metil-1,3-tiazol-5-
 40 carboxamida,
 N-Etil-2-(1-hidroxi-4-[[3(S)-1-[[3-(trifluorometil)benzoil]amino]acetil]pirrolidin-3-il]amino)ciclohexil)-1,3-tiazol-5-carboxamida,
 N-[2-((3S)-3-[(4-Hidroxi-4-[5-(pirrolidin-1-ilcarbonil)-1,3-tiazol-2-il]ciclohexil)amino]pirrolidin-1-il)-2-oxoetil)-3-(trifluorometil)benzamida,
 45 3-(Trifluorometil)-N-[2-((3S)-3-[(4-hidroxi-4-(2-(metoximetil)-1,3-tiazol-5-il)ciclohexil)amino]pirrolidin-1-il)-2-oxoetil]-benzamida,
 3-(Trifluorometil)-N-[2-((3S)-3-[(4-hidroxi-4-(2-metil-1,3-tiazol-5-il)ciclohexil)-amino]pirrolidin-1-il)-2-oxoetil]-benzamida,
 3-(Trifluorometil)-N-[2-((3S)-3-[(4-(2-etil-1,3-tiazol-5-il)-4-hidroxiciclohexil)-amino]pirrolidin-1-il)-2-oxoetil]-benzamida,
 50 N-[2-((3S)-3-[(4-Hidroxi-4-[(2-isopropil-1,3-tiazol-5-il)ciclohexil]amino]pirrolidin-1-il)-2-oxoetil]-3-(trifluorometil)benzamida,
 N-[2-((3S)-3-[(4-Hidroxi-4-(5-piridin-3-il-1,3-tiazol-2-il)ciclohexil]metil]pirrolidin-1-il)-2-oxoetil]-3-(trifluorometil)benzamida,
 N-[2-((3S)-1-[4-Hidroxi-4-(5-piridin-2-il-1,3-tiazol-2-il)ciclohexil]pirrolidin-3-il)-2-oxoetil]-3-(trifluorometil)benzamida,
 55 N-[2-((3S)-3-[(4-hidroxi-4-piradazin-3-ilciclohexil)amino]pirrolidin-1-il)-2-oxoetil]-3-(trifluorometil)benzamida,
 N-[2-((3S)-3-[(4-hidroxi-4-pirazin-2-ilciclohexil)amino]pirrolidin-1-il)-2-oxoetil]-3-(trifluorometil)benzamida,
 N-[2-((3S)-3-[(4-Hidroxi-4-pirimidin-2-ilciclohexil)amino]pirrolidin-1-il)-2-oxoetil]-3-(trifluorometil)benzamida,
 6-(1-Hidroxi-4-[[3(S)-1-[[3-(trifluorometil)benzoil]amino]acetil]pirrolidin-3-il]amino)ciclohexil)-N-metilnicotinamida,
 6-(1-Hidroxi-4-[[3(S)-1-[[3-(trifluorometil)benzoil]amino]acetil]pirrolidin-3-il]amino)ciclohexil)-N,N-dimetilnicotinamida,
 60 N-[2-((3S)-3-[(4-Hidroxi-4-[5-(pirrolidin-1-ilcarbonil)piridin-2-il]ciclohexil)amino]pirrolidin-1-il)-2-oxoetil]-3-(trifluorometil)benzamida,
 N-[2-((3S)-3-[(4-(5-bromopiridin-2-il)-4-hidroxiciclohexil]aminopirrolidin-1-il)-2-oxoetil]-3-(trifluorometil)benzamida,
 N-[2-((3S)-3-[(4-[5-(2-formilfenil)piridin-2-il]-4-hidroxiciclohexil)amino]pirrolidin-1-il)-2-oxoetil]-3-(trifluorometil)benzamida,
 65 N-(2-(3S)-3-[(4-hidroxi-4-5-[2-(hidroximetil)fenil]piridin-2-ilciclohexil)-amino]pirrolidin-1-il-2-oxoetil)-3-(trifluorometil)benzamida bis(trifluoroacetato),

- N-[2-((3S)-3-[4-hidroxi-4-(4-pirimidin-2-ilfenil)ciclohexil]-aminopirrolidin-1-il)-2-oxoetil]-3-(trifluorometil)benzamida bis(trifluoroacetato),
- N-[2-((3S)-3-[[4-Hidroxi-4-(5-fenilpiridin-2-il)ciclohexil]-amino]pirrolidin-1-il)-2-oxoetil]-3-(trifluorometil)benzamida,
- 5 N-[2-((3S)-3-[[4-Hidroxi-4-[5-(1,3-tiazol-2-il)piridin-2-il]ciclohexil]amino]pirrolidin-1-il)-2-oxoetil]-3-(trifluorometil)benzamida,
- N-[2-((3S)-3-[[4-Hidroxi-4-(5-pirimidin-2-ilpiridin-2-il)ciclohexil]-amino]pirrolidin-1-il)-2-oxoetil]-3-(trifluorometil)benzamida,
- N-[2-((3S)-3-[[4-[[5-[3-(Aminocarbonil)fenil]piridin-2-il]-4-hidroxiciclohexil]-amino]pirrolidin-1-il)-2-oxoetil]-3-(trifluorometil)benzamida,
- 10 N-[2-((3S)-3-[[4-[[5-[2-(Aminocarbonil)fenil]piridin-2-il]-4-hidroxiciclohexil]-amino]pirrolidin-1-il)-2-oxoetil]-3-(trifluorometil)benzamida,
- N-[2-((3S)-3-[[4-[[5-(3-Acetilfenil)piridin-2-il]-4-hidroxiciclohexil]amino]pirrolidin-1-il)-2-oxoetil]-3-(trifluorometil)benzamida,
- 15 3-[6-(1-Hidroxi-4-[[3-(trifluorometil)benzoil]amino]acetil]pirrolidin-3-il]amino)ciclohexil]-piridin-3-il]ácido benzoico
- N-(2-((3S)-3-[[4-Hidroxi-4-[5-[3-(hidroximetil)fenil]piridin-2-il]ciclohexil]-amino]pirrolidin-1-il)-2-oxoetil)-3-(trifluorometil)benzamida,
- N-[2-((3S)-3-[[4-Hidroxi-4-(5-pirimidin-5-ilpiridin-2-il)ciclohexil]-amino]pirrolidin-1-il)-2-oxoetil]-3-(trifluorometil)benzamida,
- 20 N-[2-((3S)-3-[[4-(3,3'-Bipiridin-6-il)-4-hidroxiciclohexil]amino]pirrolidin-1-il)-2-oxoetil]-3-(trifluorometil)benzamida,
- N-[2-((3S)-3-[[4-(3,4'-Bipiridin-6-il)-4-hidroxiciclohexil]amino]pirrolidin-1-il)-2-oxoetil]-3-(trifluorometil)benzamida,
- N-[2-((3S)-3-[[4-Hidroxi-4-(5-pirazin-2-ilpiridin-2-il)ciclohexil]-amino]pirrolidin-1-il)-2-oxoetil]-3-(trifluorometil)benzamida,
- 25 N-[2-((3S)-3-[[4-Hidroxi-4-(4-isoxazol-4-ilfenil)ciclohexil]-amino]pirrolidin-1-il)-2-oxoetil]-3-(trifluorometil)benzamida,
- N-[2-((3S)-3-[[4-Hidroxi-4-[4-(1H-imidazol-1-il)fenil]ciclohexil]amino]pirrolidin-1-il)-2-oxoetil]-3-(trifluorometil)benzamida,
- 4'-[1-Hidroxi-4-[[3-(trifluorometil)benzoil]amino]acetil]pirrolidin-3-il]amino)ciclohexil]bifenil-2-carboxamida,
- N-[2-((3S)-3-[[4-(2'-Formilfenil-4-il)-4-hidroxiciclohexil]-amino]pirrolidin-1-il)-2-oxoetil]-3-(trifluorometil)benzamida,
- 30 N-[2-((3S)-3-[[4-Hidroxi-4-[2-(hidroximetil)bifenil-4-il]ciclohexil]amino]pirrolidin-1-il)-2-oxoetil]-3-(trifluorometil)benzamida,
- N-[2-((3S)-3-[[4-[[5-(3,5-Dimetilisoxazol-4-il)piridin-2-il]-4-hidroxiciclohexil]-amino]pirrolidin-1-il)-2-oxoetil]-3-(trifluorometil)benzamida,
- N-[2-((3S)-3-[[4-Hidroxi-4-[5-(1,3-oxazol-2-il)piridin-2-il]ciclohexil]amino]pirrolidin-1-il)-2-oxoetil]-3-(trifluorometil)benzamida,
- 35 1-Piridin-2-il-4-[[3-(trifluorometil)fenil]-4,5-dihidroisoxazol-5-il]carbonil]pirrolidin-3-il]aminociclohexanol,
- 1-[5-(1,3-Oxazol-2-il)piridin-2-il]-4-[[3-(trifluorometil)fenil]-4,5-dihidroisoxazol-5-il]carbonil]pirrolidin-3-il]amino)ciclohexanol,
- 1-[5-[[Dimetilamino]metil]piridin-2-il]-4-[[3-(trifluorometil)fenil]-4,5-dihidroisoxazol-5-il]carbonil]pirrolidin-3-il]amino)ciclohexanol,
- 40 1-[5-Pirimidin-2-ilpiridin-2-il]-4-[[3-(trifluorometil)fenil]-4,5-dihidroisoxazol-5-il]carbonil]pirrolidin-3-il]amino)ciclohexanol,
- N-(2-((2R,4S)-4-[[4-Hidroxi-4-piridin-2-ilciclohexil]-amino]-2-metilpirrolidin-1-il)-2-oxoetil)-3-(trifluorometil)benzamida,
- N-[2-((2S,4S)-4-[[4-Hidroxi-4-piridin-2-ilciclohexil]-amino]-2-(metoximetil)-pirrolidin-1-il)-2-oxoetil]-3-(trifluorometil)benzamida,
- 45 N-(2-((2S,4S)-2-(1-Hidroxi-1-metilfenil)-4-[(trans-4-hidroxi-4-piridin-2-ilciclohexil)-amino]-pirrolidin-1-il)-2-oxoetil)-3-(trifluorometil)benzamida,
- N-(2-((2S,4S)-2-(1-Hidroxi-1-metilfenil)-4-[(trans-4-hidroxi-4-piridin-2-ilciclohexil)-amino]-pirrolidin-1-il)-2-oxoetil)-3-(trifluorometil)benzamida,
- N-[2-((2S,4S)-4-[[4-Hidroxi-4-piridin-2-ilciclohexil]-amino]-2-(1-metoxi-1-metil-etil)pirrolidin-1-il)-2-oxoetil]-3-(trifluorometil)benzamida,
- 50 N-(2-((2S,4S)-4-[[4-Hidroxi-4-piridin-2-ilciclohexil]-amino]-2-((1S)-1-metoxietil)-pirrolidin-1-il)-2-oxoetil)-3-(trifluorometil)benzamida,
- N-(2-((4S)-4-[[4-Hidroxi-4-piridin-2-ilciclohexil]-amino]-2,2-dimetilpirrolidin-1-il)-2-oxoetil)-3-(trifluorometil)benzamida,
- N-(2-((2S,4S)-4-[[4-Hidroxi-4-piridin-2-ilciclohexil]-amino]-2-isopropilpirrolidin-1-il)-2-oxoetil)-3-(trifluorometil)benzamida,
- 55 N-[2-((2S,4S)-4-[[4-Hidroxi-4-[5-(metoximetil)piridin-2-il]ciclohexil]amino]-2-(metoximetil)pirrolidin-1-il)-2-oxoetil]-3-(trifluorometil)benzamida,
- N-[2-((2S,4S)-4-[[4-[[5-[[Dimetilamino]metil]piridin-2-il]-4-hidroxiciclohexil]-amino]-2-(metoximetil)pirrolidin-1-il)-2-oxoetil]-3-(trifluorometil)benzamida y
- 60 N-[2-((2S,4S)-4-[[4-Hidroxi-4-piridin-2-ilciclohexil]amino]-2-(isopropoximetil)-pirrolidin-1-il)-2-oxoetil]-3-(trifluorometil)benzamida,
- N-[2-((2S,4S)-4-[[4-Hidroxi-4-(5-pirimidin-2-ilpiridin-2-il)ciclohexil]amino]-2-(metoximetil)pirrolidin-1-il)-2-oxoetil]-3-(trifluorometil)benzamida;
- 65 N-(2-((3S)-3-[[4-Hidroxi-4-(5-pirazin-2-ilpiridin-2-il)ciclohexil](metil)amino]pirrolidin-1-il)-2-oxoetil)-3-(trifluorometil)benzamida;

- N-(2-((3S)-3-[[4-Hidroxi-4-[5-(1,3-oxazol-2-il)piridin-2-il]ciclohexil](metil)amino]pirrolidin-1-il)-2-oxoetil)-3-(trifluorometil)benzamida;
 1-Piridin-2-il-4-(((3S)-1-((1-[3-(trifluorometil)fenil]piperidin-4-il)carbonil)pirrolidin-3-il]amino)ciclohexanol;
 1-(5-pirimidin-2-ilpiridin-2-il)-4-(((3S)-1-((1-[3-(trifluorometil)fenil]piperidin-4-il)carbonil)pirrolidin-3-il]amino)ciclohexanol;
 1-(5-Pirimidin-2-ilpiridin-2-il)-4-(((3S)-1-((1-[3-(trifluorometil)fenil]pirrolidin-3-il)carbonil)pirrolidin-3-il]amino)ciclohexanol;
 1-(5-Pirimidin-2-ilpiridin-2-il)-4-(((3S)-1-((1-[3-(trifluorometil)fenil]azetidín-3-il)carbonil)pirrolidin-3-il]amino)ciclohexanol;
 1-(5-Pirimidin-2-ilpiridin-2-il)-4-(((3S)-1-((1-[6-(trifluorometil)piridin-2-il]piperidin-4-il)carbonil)pirrolidin-3-il]amino)ciclohexanol;
 1-Piridin-2-il-4-(((3S)-1-((1-[6-(trifluorometil)fenil]piridin-2-il]piperidin-4-il)carbonil)pirrolidin-3-il]amino)ciclohexanol;
 1-(6-Pirimidin-2-ilpiridin-3-il)-4-(((3S)-1-((1-[6-(trifluorometil)pirimidin-4-il]piperidin-4-il)carbonil)pirrolidin-3-il]amino)ciclohexanol;
 1-Piridin-2-il-4-(((3S)-1-((1-[6-(trifluorometil)pirimidin-4-il]piperidin-4-il)carbonil)pirrolidin-3-il]amino)ciclohexanol;
 1-Piridin-2-il-4-(((3S)-1-((1-[4-(trifluorometil)piridin-2-il]piperidin-4-il)carbonil)pirrolidin-3-il]amino)ciclohexanol;
 1-(5-Pirimidin-2-ilpiridin-2-il)-4-(((3S)-1-((1-[4-(trifluorometil)piridin-2-il]piperidin-4-il)carbonil)pirrolidin-3-il]amino)ciclohexanol;
 1-[5-(1,3-Oxazol-2-il)piridin-2-il]-4-(((3S)-1-((1-[4-(trifluorometil)piridin-2-il]piperidin-4-il)carbonil)pirrolidin-3-il]amino)ciclohexanol;
 1-(5-Pirazín-2-ilpiridin-2-il)-4-(((3S)-1-((1-[4-(trifluorometil)piridin-2-il]piperidin-4-il)carbonil)pirrolidin-3-il]amino)ciclohexanol;
 1-(5-Metilpiridin-2-il)-4-(((3S)-1-((1-[4-(trifluorometil)piridin-2-il]piperidin-4-il)carbonil)pirrolidin-3-il]amino)ciclohexanol;
 1-(3,3'-Bipiridin-6-il)-4-(((3S)-1-((1-[4-(trifluorometil)piridin-2-il]piperidin-4-il)carbonil)pirrolidin-3-il]amino)ciclohexanol;
 1-(3,4'-Bipiridin-6-il)-4-(((3S)-1-((1-[4-(trifluorometil)piridin-2-il]piperidin-4-il)carbonil)pirrolidin-3-il]amino)ciclohexanol;
 1-(5-Meoxipiridin-2-il)-4-(((3S)-1-((1-[4-(trifluorometil)piridin-2-il]piperidin-4-il)carbonil)pirrolidin-3-il]amino)ciclohexanol;
 1-[5-(Metoximetil)piridin-2-il]-4-(((3S)-1-((1-[4-(trifluorometil)piridin-2-il]piperidin-4-il)carbonil)pirrolidin-3-il]amino)ciclohexanol;
 6-(1-Hidroxi-4-(((3S)-1-((1-[4-(trifluorometil)piridin-2-il]piperidin-4-il)carbonil)pirrolidin-3-il]amino)ciclohexil)nicotinamida;
 6-(1-Hidroxi-4-(((3S)-1-((1-[4-(trifluorometil)piridin-2-il]piperidin-4-il)carbonil)pirrolidin-3-il]amino)ciclohexil)-N-metilnicotinamida;
 1-(5-Pirimidin-2-ilpiridin-2-il)-4-(((3S)-1-((1-[4-(trifluorometil)pirimidin-2-il]piperidin-4-il)carbonil)pirrolidin-3-il]amino)ciclohexanol;
 1-(5-Pirimidin-2-ilpiridin-2-il)-4-(((3S)-1-((1-[6-(trifluorometil)piridin-2-il]pirrolidin-3-il)carbonil)pirrolidin-3-il]amino)ciclohexanol;
 1-(5-Pirimidin-2-ilpiridin-2-il)-4-(((3S)-1-((1-[5-(trifluorometil)piridin-2-il]pirrolidin-3-il)carbonil)pirrolidin-3-il]amino)ciclohexanol;
 1-(5-Pirimidin-2-ilpiridin-2-il)-4-(((3S)-1-((1-[4-(trifluorometil)pirimidin-2-il]pirrolidin-3-il)carbonil)pirrolidin-3-il]amino)ciclohexanol;
 1-(5-Pirimidin-2-ilpiridin-2-il)-4-(((3S)-1-((3R)-1-[4-(trifluorometil)piridin-2-il]piperidin-3-il)carbonil)pirrolidin-3-il]amino)ciclohexanol;
 1-(5-Pirimidin-2-ilpiridin-2-il)-4-(((3S)-1-((3S)-1-[4-(trifluorometil)piridin-2-il]piperidin-3-il)carbonil)pirrolidin-3-il]amino)ciclohexanol;
 1-(5-Pirimidin-2-ilpiridin-2-il)-4-(((3S)-1-((1-[4-(trifluorometil)piridin-2-il]azetidín-3-il)carbonil)pirrolidin-3-il]amino)ciclohexanol;
 1-(6-Pirimidin-2-ilpiridin-3-il)-4-(((3S)-1-((1-[4-(trifluorometil)piridin-2-il]-1H-imidazol-4-il)carbonil)pirrolidin-3-il]amino)ciclohexanol;
 1-(5-Pirimidin-2-ilpiridin-2-il)-4-(((3S)-1-((1-[4-(trifluorometil)piridin-2-il]metoxi)acetil)pirrolidin-3-il]amino)ciclohexanol; y
 1-(5-Pirimidin-2-ilpiridin-2-il)-4-(((3S)-1-((1-[4-(trifluorometil)2-fenil]metoxi)acetil)pirrolidin-3-il]amino)ciclohexanol,
 o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.

La invención también pertenece a un compuesto



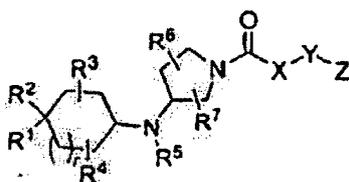
- N-2-((3S)-3-[[4-Hidroxi-4-(5-pirimidin-2-ilpiridin-2-il)ciclohexil]amino]pirrolidin-1-il)-2-oxoetil)-3-(trifluorometil)benzamida, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

La invención también pertenece a composiciones que comprenden dichos compuestos, o sus sales farmacéuticamente aceptables, y un transportador farmacéuticamente aceptable.

La invención pertenece además al uso de dichos compuestos, o sus sales farmacéuticamente aceptables, para la fabricación de un medicamento para tratar inflamación, artritis reumatoide, aterosclerosis, dolor neuropático, lupus, lupus eritematoso sistémico, restenosis, trastornos inmunes, o rechazo a trasplantes en un mamífero, modular la actividad del receptor de quimiocina en un mamífero, tratar una condición o enfermedad mediada por CCR2, tratar una condición o enfermedad medida por CCR5 en un sujeto, tratar una enfermedad asociada con expresión o actividad de un receptor de quimiocina en un paciente, o tratar infección VIH en un paciente.

Descripción detallada

La presente divulgación está dirigida a un compuesto de la fórmula I:



I

incluyendo sus enantiómeros, diastereómeros, mezclas enantioméricamente enriquecidas, mezclas racémicas de los mismos, profármacos, formas cristalinas, formas no cristalinas, formas amorfas de los mismos, solvatos de los mismos, metabolitos de los mismos, y sales farmacéuticamente aceptables, donde:

X se selecciona del grupo consistente en un enlace, arilo, arilo mono o poli sustituido, heterociclo, heterociclo mono o poli sustituido, heteroarilo, heteroarilo mono o poli sustituido, carbociclo, carbociclo mono o poli sustituido, y $(CR^8R^9)_n$, donde $n = 0-5$;

Y es un enlace, o se selecciona del grupo consistente en oxígeno, sulfuro, nitrógeno, enlace de amida, enlace de tioamida, sulfonamida, cetona, -CHOH-, -CHO-alquil-, -alquil-O-alquil-, oxima, y una urea;

Z se selecciona del grupo consistente de carbociclo, arilo, heterociclo y heteroarilo, cada uno teniendo 0-3 sustituyentes R^{10} , donde R^{10} se selecciona independientemente del grupo consistente en: halógeno, alquilo, alquenilo, alquinilo, alcoxi, alcoxi cíclico, alcoxi heterocíclico, alcoxialquilo, alcoxialquilo cíclico, alcoxialquilo heterocíclico, alquiltioalquilo, alquiltioalquilo cíclico, alquiltioalquilo heterocíclico, tioalquilo, mono-, di- o tri-haloalquilo, mono-, di- o tri-haloalcoxi, nitro, amino, mono- o di- amino sustituido, mono- o di- aminoalquilo sustituido, carboxilo, carboxilo esterificado, carboxamido, mono- o di- carboxamido sustituido, carbamato, mono o di-carbamato sustituido, sulfonamida, mono o di- sulfonamida sustituida, alquilsulfonilo, alquilsulfonilo cíclico, alquilsulfonilo heterocíclico, arilsulfonilo, heteroarilsulfonilo, alquilcarbonilo, alquilcarbonilo cíclico, alquilcarbonilo heterocíclico, arilcarbonilo, heteroarilcarbonilo, tiocarboxamido, ciano, R^{10a} -carbociclo, R^{10a} -heterociclo, R^{10a} -arilo y R^{10a} -heteroarilo, donde R^{10a} es H, halógeno, OH, amino, mono- o di- amino sustituido, mono-, di- o tri-haloalquilo, alcoxi, mono-, di- o tri-haloalcoxi, carboxamida, sulfonamida, carbamato, urea o ciano;

R^1 se selecciona independientemente del grupo consistente en: carbociclo, heterociclo, arilo, heteroarilo, arilaquilo, heteroarilaquilo, arilalquenilo, heteroarilalquenilo, arilalquinilo, heteroarilalquinilo, arilaminocarbonilo, heteroarilaminocarbonilo, arilcarboxamido, heteroarilcarboxamido, arilureido, heteroarilureido, ariloxi, heteroariloxi, arilalcoxi, heteroarilalcoxi, arilamino y heteroarilamino, donde dicho carbociclo, heterociclo, arilo o heteroarilo se sustituye por 0-3 R^{1a} , donde R^{1a} se selecciona independientemente del grupo consistente en: halógeno, alquilo, alquenilo, alquinilo, alcoxi, alcoxi cíclico, alcoxi heterocíclico, alcoxialquilo, alcoxialquilo cíclico, alcoxialquilo heterocíclico, alquiltioalquilo, alquiltioalquilo cíclico, alquiltioalquilo heterocíclico, hidroxialquilo, mono-, di- o tri-haloalquilo, mono-, di- o tri-haloalcoxi, nitro, amino, mono- o di- amino sustituido, mono o di-aminoalquilo sustituido, aminocarbonilo, aminocarbonilo mono o di-sustituido, aminocarbonilo cíclico, aminosulfonilo, aminosulfonilo mono- o di-sustituido, alquilcarbonilo, alquilcarbonilo cíclico, alquilcarbonilo heterocíclico, arilcarbonilo, heteroarilcarbonilo, formilo, alquilsulfonilo, alquilsulfonilo cíclico, alquilsulfonilo heterocíclico, arilsulfonilo, heteroarilsulfonilo, ácido carboxílico, ácido carboxílico esterificado, alquilcarbonilamino, alquilcarbonilamino cíclico, alquilcarbonilamino heterocíclico, arilcarbonilamino, heteroarilcarbonilamino, ciano, arilalquilo, heteroarilalquilo, ariloxialquilo, heteroariloxialquilo, ariltioalquilo, heteroariltioalquilo, carbamato, carbamato mono o di-sustituido, R^{1b} -carbociclo, R^{1b} -heterociclo, R^{1b} -arilo y R^{1b} -heteroarilo, donde R^{1b} es H, halógeno, OH, amino, amino mono- o di-sustituido, mono-, di- o tri-haloalquilo, alcoxi, mono-, di- o tri-haloalcoxi, hidroxialquilo, alcoxialquilo, aminoalquilo, aminoalquilo mono- o di-sustituido, carboxamida, sulfonamida, carbamato, urea o ciano;

R^2 se selecciona independientemente del grupo consistente en: H, amino, amino mono- o di-sustituido, OH, carboxilo, carboxilo esterificado, carboxamida, carboxamida N-monosustituida y carboxamida N,N-disustituida, ciano,

alquilo, alqueno, alquino, cicloalquilo, cicloalqueno, alcoxi, tioalquilo, mono-, di- o tri-haloalquilo, halógeno, arilo y heteroarilo;

Opcionalmente R^1 y R^2 pueden enlazarse entre sí para formar un espirociclo;

R^3 y R^4 , se seleccionan independientemente del grupo consistente en: H, amino, OH, alquilo, haloalquilo, dihaloalquilo, trihaloalquilo, alqueno, alquino, arilo, heteroarilo, arilaquilo, heteroarilaquilo, alcoxi y tioalquilo;

opcionalmente R^3 y R^4 pueden ocupar posiciones múltiples en el anillo de cicloalquilo;

opcionalmente R^1 y R^3 puede ciclarse para formar un carbociclo o heterociclo que tenga 0-3 R^a sustituyentes, donde R^a se selecciona del grupo consistente en halógeno, alquilo, alcoxi, tioalquilo, mono-, di- o tri-haloalquilo, mono-, di- o tri-haloalcoxi, nitro, amino, carboxilo, carboxilo esterificado, carboxamido, tiocarboxamido, ciano, arilo mono-, di-, o poli-sustituido o heterociclo mono-, di- o poli-sustituido opcionalmente, donde dicho arilo sustituido y heterociclo sustituido se sustituyen por 0-3 R^b , donde R^b se selecciona del grupo consistente en halógeno, alquilo, alcoxi, tioalquilo, mono-, di- o trihaloalquilo, mono-, di- o trihaloalcoxi, nitro, amino, carboxilo, carboxilo esterificado, carboxamido, tiocarboxamido y ciano;

opcionalmente R^3 y 4^3 puede ciclarse para formar un sistema bicíclico ligado que tiene un grupo metileno o un grupo etileno o un heteroátomo seleccionado del grupo consistente en N, O y S;

opcionalmente R^3 y 4^3 puede ciclarse para formar un esperociclo;

R^5 se selecciona independientemente del grupo consistente en hidrógeno, alquilo y formilo; y cuando R^5 es alquilo el nitrógeno puede estar opcionalmente en forma de N-óxido;

R^6 y R^7 se selecciona cada uno independientemente del grupo consistente en H; C_{1-10} alquilo, donde dicho C_{1-10} alquilo puede interrumpirse opcionalmente por oxígeno (O), nitrógeno (NH) o sulfuro (S); carbociclo; heterociclo; alcoxi; cicloalcoxi; heterocicloalcoxi; mono-, di- o tri-haloalquilo; mono-, di- o tri-haloalcoxi; ariloxi; heteroariloxi; arilalcoxi; heteroarilalcoxi; ariloxialquilo; heteroariloxialquilo; arilalcoxialquilo; heteroarilalcoxialquilo; heterocicloalquioxialquilo; aminoalquilo; aminoalquilo mono-, di- o tri-sustituido; arilaminoalquilo; heteroarilaminoalquilo; alquiltioalquilo; cicloalquiltioalquilo; heterocicloalquiltioalquilo; ariltioalquilo; heteroariltioalquilo; alquilsulfonilalquilo; cicloalquilsulfonilalquilo; heterocicloalquilsulfonilalquilo; arilsulfonilalquilo; heteroarilsulfonilalquilo; aminocarbonilo; aminocarbonilo mono- o di-sustituido; aminocarbonilalquilo; aminocarbonilalquilo mono- o di-sustituido; alquilcarbonilalquilo; cicloalquilcarbonilalquilo; heterocicloalquilcarbonilalquilo; arilcarbonilaminoalquilo; heteroarilcarbonilaminoalquilo; arilsulfonilaminoalquilo; y hetroarilsulfonilaminoalquilo;

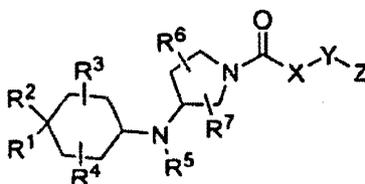
opcionalmente, R^6 y R^7 puede ciclarse para formar un carbociclo o heterociclo, o un espirociclo o espiroheterociclo;

R^8 y R^9 se seleccionan independientemente del grupo consistente en H, OH, amino, alquilo, arilalquilo, heteroarilalquilo, arilo, heteroarilo, alcoxi, alqueno, alquino, alcoxialquilo, amino mono- o di-sustituido, un carbociclo y un heterociclo;

opcionalmente R^8 y R^9 pueden ciclarse para formar un carbociclo o heterociclo de 3-7 miembros; y

$r=0-3$.

En una realización más, la divulgación se refiere a un compuesto de la fórmula II:



incluyendo sus enantiómeros, diastereómeros, mezclas enantioméricamente enriquecidas, mezclas racémicas de los mismos, profármacos, formas cristalinas, formas no cristalinas, formas amorfas de los mismos, solvatos de los mismos, metabolitos de los mismos, y sales farmacéuticamente aceptables, donde las variables constituyentes se proporcionan anteriormente.

En algunas realización, X puede seleccionarse de arilo, arilo mono o poli sustituido, heterociclo, heteroarilo, heteroarilo mono o poli sustituido, carbociclo, carbociclo mono o poli sustituido, y $(CR^8R^9)_n$, donde $n = 0-5$ (por ejemplo, n es 0, 1, 2, 3, 4 ó 5).

En algunas realizaciones, X es un enlace, heterociclo, heterociclo mono o poli sustituido, heteroarilo, heteroarilo mono o poli sustituido o $(CR^8R^9)_n$, donde $n = 0-3$.

5 En algunas realizaciones, X es un heterociclo, heterociclo mono o poli sustituido, heteroarilo o heteroarilo mono o poli sustituido.

En algunas realizaciones, X es $(CR^8R^9)_n$, donde $n = 0-3$.

10 En algunas realizaciones, X es CH_2 .

En algunas realizaciones, Y es un enlace o -alquil-O-alquil-.

15 En algunas realizaciones, -X-Y- es $(CR^8R^9)_n-NH-CO-$, $-CH_2-O-CH_2-$, azetidina, pirrolidina, piperidina, imidazol o 4,5-dihidroisoxazol.

En algunas realizaciones, -X-Y- es $-CH_2-NH-CO-$.

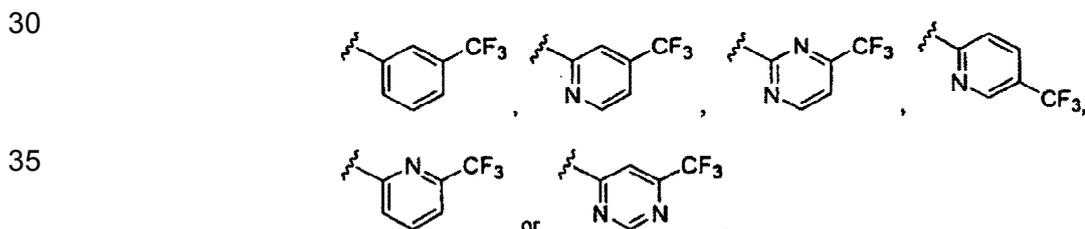
En algunas realizaciones, Z es arilo o heteroarilo, cada uno sustituido por 0-3 R^{10} sustituyentes.

20 En algunas realizaciones, Z es un arilo de 6 miembros o heteroarilo de 6 miembros, cada uno sustituido por 0-3 R^{10} sustituyentes.

En algunas realizaciones, Z es fenilo, piridilo o pirimidilo, cada uno sustituido por 0-3 R^{10} sustituyentes.

25 En algunas realizaciones, Z es fenilo, piridilo o pirimidilo, cada uno sustituido por al menos un mono-, di- o tri-haloalquilo.

En algunas realizaciones, Z es:



40 En algunas realizaciones, Z es:



50 En algunas realizaciones, el sustituyente carbociclo de R_1 pretende incluir, por ejemplo, cicloalquilo de 3-10 átomos de carbono, y sistemas ligados bicíclicos y multicíclicos tales como norbornanilo, adamantilo y biciclo[2.2.2]octilo. El carbociclo de R_1 también puede además sustituirse por un heterociclo o anillo de heteroarilo tal como piridilo, pirrolidinilo, y todos aquellos definidos bajo X anteriormente.

55 Ejemplos específicos de sustituyentes de R_1 incluyen fenilo, piridin-2-il, 4-metilfenil, 3-metilfenil, 2-metilfenil, 4-bromofenil, 3-bromofenil, 4-clorofenil, 3-clorofenil, 4-trifluorometilfenil, 3-trifluorometilfenil, 2-trifluorometilfenil, 2-metoxifenil, 3-piridil, 4-piridil, 2-metoxi-5-piridil, 2-etoxi-5-piridil, 3,4-metilenodioxifenil, 4-fluorofenil, 3-trifluorofenil-1H-pirazol-1-il, 3-fluorofenil, 4-metoxifenil, 3-metoxifenil, piridin-4-il, piridin-3-il, 5-metilpiridin-2-il, 6-metilpiridin-2-il, quinolin-4-il, 3-metil-1H-pirazol-1-il, 3,5-dimetil-1H-pirazol-1-il, 4-trifluorometilfenil, 3-trifluorometilfenil, 3,4-metilenodioxifenil, 4-cianofenil, 4-(metilaminocarbonil)fenil, 1-oxidopiridin-4-il, piridin-2-il, piridin-3-il, piridin-4-il, 4-metilpiridin-2-il, 5-metilpiridin-2-il, 6-metilpiridin-2-il, 6-metoxipiridin-2-il, 6-metoxipiridin-3-il, 6-metilpiridin-3-il, 6-etilpiridin-3-il, 6-isopropilpiridin-3-il, 6-ciclopropilpiridin-3-il, 1-oxipiridin-3-il, 1-oxipiridin-2-il, 3-cianofenil, 3-(metilaminocarbonil)fenil, 4-(morfolin-4-ilcarbonil)fenil, 5-(morfolin-4-ilcarbonil)piridin-2-il, 6-(morfolin-4-ilcarbonil)piridin-3-il, 4-(4-metilpiperazin-1-il-carbonil)fenil, 6-(azetidin-1-il)piridin-3-il, 5-cianopiridin-2-il, 6-cianopiridin-3-il, 5-(metoxi-metil)piridin-2-il, 5-(1-hidroximetil)piridin-2-il, 5-dimetilaminometil, 4-etilaminocarbonilfenil, 4-isopropilaminocarbonilfenil, 4-tert-butilaminocarbonilfenil, 4-dimetilaminocarbonilfenil, 4-(azetidín-1-il)carbonilfenil, 4-(pirrolidin-1-il)carbonilfenil, 4-(morfolin-4-

60

65

il)carbonilfenil, 4-(dimetil-aminocarbonil)-2-metilfenil, 2-metil-4-(metilamino-carbonil)fenil, 3-metil-4-(metilaminocarbonil)fenil, 4-(diemtilaminocarbonil)-3-metilfenil-3-metil-4-(pirrolidin-1-ilcarbonil)fenil, 4-(dimetilaminocarbonil)-3-fluorofenil, 4-[(2,2,2-trifluoroetil)aminocarbonil]fenil, 3-fluoro-4-metilaminocarbonil-fenil, 4-etil-aminocarbonil-3-fluorofenil, 3-metilaminocarbonilfenil, 3-dimetil-aminocarbonilfenil, 5-dimetilaminocarbonil-2-metoxifenil, 2-metoxi-5-metil-aminocarbonilfenil, 3-(metilaminocarbonilamino)fenil, 6-(morfolin-4-il)-piridin-3-il, 6-dimetilaminopiridin-3-il, 6-isopropilaminopiridin-3-il, 6-(pirrolidin-1-il)piridin-3-il, 6-ciclopropilaminopiridin-3-il, 6-etoxipiridin-3-il, 6-(2-fluoroetoxi)piridin-3-il, 6-(2,2-difluoroetoxi)piridin-3-il, 6-(2,2-trifluoroetoxi)piridin-3-il, 4-iodofenil, 5-(pirrolidin-1-ilcarbonil)-2-piridil, 5-(morfolin-4-il-carbonil)-2-piridil, 5-diemtilaminocarbonil-2-piridil, 4-metilaminocarbonil-aminofenil, 6-(1-hidroxi-1-metiletil)piridin-3-il, 4-(1-hidroxi-metiletil)-fenil, 4-(metoximetil)fenil, 3-fluoro-4-(metoximetil)fenil, 4-(dimetil-amino)fenil, 4-(metoximetil)fenil, 3-fluoro-3-(Ometoximetil)fenil, 4-(dimetil-amino)fenil, 4-(dimetilamino)-3-fluorofenil, 1H-indazol-5-il, 1-metil-1H-indazol-5-il, 2-metil-1H-indazol-5-il, 1,3-tiazol-2-il, 5-etil-1,3-tiazol-2-il, 5-(metil-aminocarbonil)-1,3-tiazol-2-il, 1,3-tiazol-5-il, 2-(metoxicarbonilamino)-1,3-tiazol-5-il, 2-isopropil-1,3-tiazol-5-il, 5-(piridin-3-il)-1,3-tiazol-2-il, 5-(morfolin-4-ilcarbonil)-1,3-tiazol-2-il, 5-aminocarbonil-1,3-tiazol-2-il, 5-etilaminocarbonil-1,3-tiazol-2-il, 5-fenil-1,3-tiazol-2-il, 5-metil-1,3-tiazol-2-il, 5-hidroximetil-1,3-tiazol-2-il, 5-(1-hidroxi-1-metiletil)-1,3-tiazol-2-il, 5-metoxi-metil-1,3-tiazol-2-il, 5-(2-piridil)-1,3-tiazol-2-il, 2-(pirrolidin-1-il)-1,3-tiazol-4-il, 2-(morfolin-4-il)-1,3-tiazol-4-il, 2-metil-1,3-tiazol-5-il, 2-(1-hidroxi-1-metiletil)-1,3-tiazol-5-il, 2-(pirrolidin-1-il)-1,3-tiazol-5-il, 2-etoxi, 1,3-tiazol-5-il, 2-etil-1,3-tiazol-5-il, 2-(pirrolidin-1-ilmetil)-1,3-tiazol-5-il, 2-(morfolin-4-il)-1,3-tiazol-5-il, 2-metoxi-metil-1,3-tiazol-5-il, 2-isobutil-1,3-tiazol-5-il, 2-etilaminocarbonil-1,3-tiazol-5-il, 2-(pirrolidin-1-ilcarbonil) -1,3-tiazol-5-il, 2-(morfolin-4-ilcarbonil) -1,3-tiazol-5-il, 2-(3-piridil) -1,3-tiazol-5-il, 2-(2-piridil) -1,3-tiazol-5-il, 4-metil-1,3-tiazol-5-il, 1,3-benzo-tiazol-2-il, pirimidin-5-il, pirimidin-2-il, piridazin-4-il, piridazin-3-il, pirazin-2-il, 2-metoxipirimidin-5-il, 2-etoxipirimidin-5-il, 2-(2-fluoroetil)pirimidin-5-il, 2-metilpirimidin-5-il, 2-etilpirimidin-5-il, 2-isopropilpirimidin-5-il, 2-ciclopropilpirimidin-5-il, pirimidin-4-il, 4-(pirimidin-5-il)fenil, 4-(1,3-oxazol-2-il)fenil, 4-(1H-imidazol-1-il)fenil, 4-(morfolin-4-il)fenil, 5-(pirazin-2-il)piridin-2-il, 4-(1-metil-1H-imidazol-5-il)fenil, 4-(4,6-dimetilpirimidin-5-il)fenil, 6-bromopiridin-3-il, 5-bromopiridin-2-il, 4'-(metilsulfonil)bifenil-4-il, 3'-(metilsulfonil)bifenil-4-il, 3'-(metoxi-carbonil)-bifenil-4-il, 4-(2,3-dihidro-1,4-benzodioxin-6-il)fenil, 4'-(dimetil-amino)-bifenil-4-il, 4-(piridin-3-il)fenil, 4-(1H-pirazol-4-il)fenil, 4-(3,3'-bipiridin-6-il), 4-(3,4'-bipiridin-6-il), 5-(3-acetilfenil)piridin-2-il, 5-[3-(diemtil-amino)fenil]piridin-2-il, 5-[3-trifluorometil]fenil]piridin-2-il, 5-[4-(metil-sulfonil)fenil]piridin-2-il, 5-(4-metoxi-fenil)piridin-2-il, 5-(3-metoxi-fenil)-piridin-2-il, 5-[3-(aminocarbonil)-fenil]piridin-2-il, 5-(4-fluoro-fenil)piridin-2-il, 5-(3,4-difluorofenil)piridin-2-il, 5-(1H-pirazol-4-il)piridin-2-il, 5-(1-benzofuran-2-il)piridin-2-il, 5-(1,3-benzodioxol-5-il)piridin-2-il, 5-(2-formil-fenil)piridin-2-il, 4-(2'-formilfenil-4-il, 5-(1,3-oxazol-2-il)piridin-2-il, 6-(1,3-oxazol-2-il)piridin-3-il, 4-(1,3-tiazol-2-il)fenil, 5-(1,3-tiazol-2-il)piridin-2-il, 6-(1,3-tiazol-2-il)piridin-3-il, 6-(1H-imidazol-il)piridin-3-il], 5(1H-imidazol-1-il)piridin-2-il, 5-(3-aminocarbonilfenil)piridin-2-il, 4-(1-metil-1H-imidazol-4-il)fenil, 4-(1H-imidazol-4-il)fenil], 5-[2-(hidroximetil)fenil]piridin-2-il, 2'-(hidroximetil)bifenil-4-il, 5-fluorometilpirazin-2-il, 5-difluoro-metil-pirazin-2-il, 5-metilpirazin-2-il, 2-metil-pirimidin-5-il, 2-fluorometil-pirimidin-5-il, 2-difluorometil-pirimidin-5-il, 2-trifluoro-metilpirimidin-5-il, 2-ciclopropilpirimidin-5-il, isotiazol-5-il, 3-metilisotiazol-5-il, 3-fluorometil-isotiazol-5-il, 4-(dimetilamino-carbonil)fenil, 4-(metilaminocarbonil)-fenil, 4-(morfolin-4-ilcarbonil)fenil, 4-(piperidin-1-ilcarbonil)fenil, 3-fluoro-4-(pirrolidin-1-ilcarbonil)fenil, 5-(pirrolidin-1-il-carbonil)piridin-2-il, 5-(dimetil-aminocarbonil)piridin-2-il, 5-(morfolin-4-il-carbonil)-piridin-2-il, quinolin-4-il, 6-metoxipiridin-3-il, 6-(morfolin-4-il)piridin-3-il, 4-(dimetil-aminometil)fenil, 5-(dimetilaminometil)piridin-2-il, 5(dimetil-aminocarbonil)-piridin-2-il, 4-[hidroxil-(piridin-3-il)metil]fenil, 6-[hidroxil-(piridin-3-il, 6-(dimetil-aminocarbonil)piridin-3-il, 4-(4-hidroxipiperidin-1-carbonil)fenil, 4-(4-metoxi-piperidin-1-ilcarbonil)fenil, 5-(4-hidroxipiperidin-1-ilcarbonil)fenil, 4-(4-metoxi-piperidin-1-ilcarbonil)fenil, 5-(4-metoxipiperidin-1-ilcarbonil)-piridin-2-il, 6-(4-metoxi-piperidin-1-ilcarbonil)piridin-3-il, fenoxi, benciloxi, 2-tienil, 5-(metoxi-metil)-1,3-tiazol-2-il, 5-(morfolin-4-ilcarbonil)-1,3-tiazol-2-il, 2-isopropil-1,3-tiazol-5-il, 2-(metoxifenil)-1,3-tiazol-5-il, 5-(metoximetil)-1,3-tiazol-2-il, 4-(pirimidin-2-il)fenil, 4-(pirimidin-4-il)fenil y 5-(metoximetil)piridin-2-il.

En algunas realizaciones R¹ es arilo o heteroarilo, cada uno sustituido por 0-3 R^{1a}.

En algunas realizaciones R¹ es fenilo, piridilo, pirimidinilo, piridazinilo o tiazolilo cada uno sustituido por 0-3 R^{1a}.

En algunas realizaciones R¹ es arilo o heteroarilo, cada uno sustituido por 0-3 R^{1a} alquilo, alcoxi, alcoxialquilo, hidroxialquilo, aminoalquilo mono- o di-sustituido, aminocarbonilo, aminocarbonilo mono- o di-sustituido, aminocarbonilo cíclico, alquilcarbonilo, formilo, ácido carboxílico, carbamato, carbamato mono o di-sustituido, R^{1b}-arilo o R^{1b}-heteroarilo.

En algunas realizaciones, R¹ es arilo o heteroarilo, cada uno sustituido por 0-1 R^{1b}-arilo o R^{1b}-heteroarilo.

En algunas realizaciones, R¹ es arilo o heteroarilo, cada uno sustituido por fenilo, piridilo, pirimidinilo, oxazolilo, tiazolilo o imidazolilo.

En algunas realizaciones, R¹ es heteroarilo sustituido por fenilo, piridilo, pirimidinilo, oxazolilo, tiazolilo o imidazolilo.

En algunas realizaciones, el grupo R² puede seleccionarse de H, amino, amino mono- o di-sustituido, OH, carboxilo, carboxilo esterificado, carboxamida, N(C₁-C₅)-carboxamida monosustituida y N(C₁-C₅), N(C₁-C₅)-

carboxamida disustituida, ciano, (C₁-C₈)alquilo, (C₂-C₈)-alqueno, (C₂-C₈)-alquino, (C₅-C₇)-cicloalquilo, (C₅-C₇)-cicloalqueno, alcoxi, alcoxialquilo, tioalquilo, trihaloalcoxi, halógeno, arilo o heteroarilo.

5 En algunas realizaciones, R² es H u OH.

En algunas realizaciones, R² es OH.

10 En algunas realizaciones, R¹ es arilo o heteroarilo, cada uno sustituido por 0-1 R^{1b}-arilo o R^{1b}-heteroarilo; y R² es OH.

En algunas realizaciones, los sustituyentes del grupo R² y R⁴ pueden seleccionarse independientemente del grupo consistente en: H, amino, OH, (C₁-C₈)alquilo, halo(C₁-C₅)alquilo, dihalo(C₁-C₅)alquilo, trihalo(C₁-C₅)alquilo, (C₂-C₈)-alqueno, (C₂-C₈)-alquino, arilo, heteroarilo, arilalquilo, heteroarilalquilo, (C₁-C₅)alcoxi y thio(C₁-C₅)alquilo.

15 En algunas realizaciones, R³ y R⁴ son ambos H.

En algunas realizaciones, los sustituyentes de R⁵ pueden seleccionarse independientemente de hidrógeno, (C₁-C₈)alquilo, formilo; cuando R⁵ es alquilo, el nitrógeno puede estar opcionalmente en la forma de N-óxido.

20 En algunas realizaciones, R⁵ es H.

25 En algunas realizaciones, los sustituyentes de R⁶ y R⁷ pueden seleccionarse independientemente del grupo consistente en H, C₁-C₁₀ alquilo, opcionalmente C₁-C₁₀ alquilo puede interrumpirse por oxígeno, nitrógeno o sulfuro, carbociclo, heterociclo, alcoxi, mono-, di-, o tri-haloalquilo, mono-, di-, o tri-haloalcoxi, cicloalcoxi, heterocicloalcoxi, ariloxi, heteroariloxi, arilalcoxi, heteroarilalcoxi, ariloxialquilo, heteroariloxialquilo, arilalcoxialquilo o heteroarilalcoxialquilo; arilo, heteroarilo, arilaquilo, heteroarilalquilo, hidroxialquilo, alcoxialquilo, cicloalquiloalquilo, heterocicloalquiloalquilo, aminoalquilo, aminoalquilo mono- o di-sustituido, arilaminoalquilo, heteroarilaminoalquilo, alquiltioalquilo, cicloalquiltioalquilo, heteroarilcicloalquiltioalquilo, ariltioalquilo, heteroariltioalquilo, alquilsulfonilalquilo, cicloalquilsulfonilalquilo, heterocicloalquilsulfonilalquilo, arilsulfonilalquilo, heteroarilsulfonilalquilo, aminocarbonilo, aminocarbonilo mono- o di-sustituido, aminocarbonilalquilo, aminocarbonilalquilo mono- o di-sustituido, alquilarbonilalquilo, cicloalquilarbonilalquilo, heterocicloalquilarbonilalquilo, alquilarbonilaminoalquilo, cicloalquilarbonilaminoalquilo, heterocicloalquilarbonilaminoalquilo, arilcarbonilaminoalquilo, heteroarilcarbonilaminoalquilo, arilsulfonilaminoalquilo y heteroarilsulfonilaminoalquilo. Ejemplos específicos de sustituyentes de R₆ y R₇ son los mismos que se han definido para R₁ anteriormente.

35 En algunas realizaciones, uno de R⁶ y R⁷ es H y el otro es H, C₁-C₁₀ alquilo, hidroxialquilo o alcoxialquilo.

En algunas realizaciones, R⁶ y R⁷ son ambos H.

40 En algunas realizaciones, los sustituyentes de R⁸ y R⁹ se seleccionan independientemente del grupo consistente en H, OH, amino, (C₁-C₈)alquilo, arilalquilo, heteroarilalquilo, arilo, heteroarilo, (C₁-C₈) alcoxi, (C₂-C₈)-alqueno, (C₂-C₈)-alquino, (C₁-C₈)alcoxialquilo, amino mono(C₁-C₈)- o di(C₁-C₈)-sustituido, un carbociclo y un heterociclo. Cuando R⁸ y R⁹ se ciclan para formar un carbociclo o heterociclo de 3-7 miembros, tales grupos pueden ser, por ejemplo, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, ciclopentilo, isoxazolilo, tiazolilo, dihidrooxazolilo, piridilo, pirimidilo o imidazolilo.

En algunas realizaciones, R⁸ y R⁹ son ambos H,

50 En algunas realizaciones, r es 0, 1, 2, o 3. En más realizaciones, r es 1.

En algunas realizaciones:

55 X es un enlace, heterociclo, heterociclo mono o poli sustituido, heteroarilo, heteroarilo mono o poli sustituido, o (CR⁹R⁹)_n, donde n=0-3.

Y es un enlace o -alquil-O-alquil-;

Z es arilo o heteroarilo, cada uno sustituido por 0-3 R¹⁰ sustituyentes;

R¹ es arilo o heteroarilo, cada uno sustituido por 0-3 R^{1a};

R² es H u OH;

60 R³ y R⁴ son ambos H;

R⁵ es hidrógeno, alquilo o formilo;

R⁶ y R⁷ son H, C₁-C₁₀ alquilo, hidroxialquilo o alcoxialquilo;

R⁸ y R⁹ son ambos H; y

r es 1.

65 En algunas realizaciones:

-X-Y- es $(CR^8R^9)_n-NH-CO-$, -alquil-O-alqui, heterociclo o heteroarilo.
 Z es arilo o heteroarilo, cada uno sustituido por 0-3 R^{10} sustituyentes;
 R^1 es arilo o heteroarilo, cada uno sustituido por 0-3 R^{1a} ;
 R^2 es H u OH;
 R^3 y R^4 son ambos H;
 R^5 es hidrógeno;
 R^6 y R^7 son ambos H;
 R^8 y R^9 son ambos H; y
 r es 1.

En algunas realizaciones:

-X-Y- es $-CH_2-NH-CO-$;
 Z es fenilo, piridilo o pirimidinilo, cada uno sustituido al menos por un mono-, di- o tri-haloalquilo;
 R^1 es arilo o heteroarilo, cada uno sustituido por fenilo, piridilo, pirimidinilo, oxazolilo, tiazolilo o imisazolilo;
 R^2 es OH;
 R^3 y R^4 son ambos H;
 R^5 es hidrógeno;
 R^6 y R^7 son ambos H;
 R^8 y R^9 son ambos H; y
 r es 1.

En algunas realizaciones:

-X-Y- es $-CH_2-NH-CO-$;
 Z es fenilo sustituido al menos por un mono-, di- o tri-haloalquilo;
 R^1 es heteroarilo sustituido por fenilo, piridilo, pirimidinilo, oxazolilo, tiazolilo o imisazolilo;
 R^2 es OH;
 R^3 y R^4 son ambos H;
 R^5 es hidrógeno;
 R^6 y R^7 son ambos H;
 R^8 y R^9 son ambos H; y
 r es 1.

En varios lugares en la presente especificación, los sustituyentes de compuestos de la invención se desvelan en grupos o en rangos. Específicamente se pretende que la divulgación incluya cada una y todas de las sub-combinaciones individuales de los miembros de tales grupos y rangos. Por ejemplo, el término "C₁₋₆ alquilo" pretende específicamente desvelar individualmente metilo, etilo, C₃ alquilo, C₄ alquilo, C₅ alquilo y C₆ alquilo.

Para compuestos de la divulgación en los que aparece una variable más de una vez, cada variable pueden ser una fracción diferente seleccionada del grupo Markush que define una variable. Por ejemplo, cuando se describe una estructura que tiene dos grupos R que están simultáneamente presentes en el mismo compuesto; los dos grupos R pueden representar diferentes fracciones seleccionadas del grupo Markush definido para R.

Además se aprecia que ciertas características de la divulgación, que, por motivos de claridad, se describen en el contexto de realizaciones separadas, pueden también proporcionarse en combinación en una única realización. Por el contrario, varias características de la invención, que por motivos de brevedad, se describen en el contexto de una única realización, también pueden proporcionarse por separado o en una única sub-combinación adecuada.

El término de grupos de arilo pretende incluir grupos carbocíclicos aromáticos tales como fenilo, bifenililo, indenilo, naftilo así como carbociclos aromáticos fusionados con un heterociclo tales como benzotienilo, benzofuranilo, indolilo, quinolinilo, benzotiazol, benzooxazol, benzimidazol, isoquinolinilo, isoindolilo, benzotriazol, indazol y acridinilo.

El término heteroarilo pretende incluir anillos aromáticos mono- y poli-cíclicos que contienen de 3 a 20, preferentemente de 4 a 10 átomos de anillo, siendo al menos uno de ellos un heteroátomo tal como oxígeno, sulfuro, fósforo o nitrógeno. Ejemplos de tales grupos incluyen furilo, tienilo, pirrolilo, imidazolilo, triazolilo, tiazolilo, tetrazolilo, oxazolilo, isoxazolilo, pirazolilo, piridilo, pirimidinilo, pirazinilo, triazinilo, quinilililo, iosquinolinilo, quinoxalinilo, benzotiazolilo, benzoxazolilo, benzotienilo o benzofurilo.

Los términos "alquilo cíclico", "cicloalquilo" y "carbociclo" se usan intercambiamente para referirse a hidrocarburos ciclados, no aromáticos (mono o policíclicos) tales como alquilo ciclado, alqueno o grupos de alquínilo. En algunas realizaciones, el grupo cicloalquilo es C₃₋₁₄, C₃₋₁₀, C₃₋₈, C₃₋₇, C₃₋₆, o C₃₋₅. En algunas realizaciones, las fracciones de cicloalquilo tienen de 3 a 14, de 3 a 10, o de 3 a 7 átomos de carbono que forman un anillo. En algunas realizaciones, el grupo de cicloalquilo tiene 0, 1 ó 2 enlaces dobles o triples. Ejemplos de grupos

de cicloalquilo incluyen ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo, ciclopentenilo, etc. En la presente solicitud, cicloalquilo pretende incluir hidrocarburos cíclicos ligados tales como grupos adamantil y similares.

5 Los heterociclos son anillos carbocíclicos no aromáticos (mono o policíclicos) que incluyen uno o más heteroátomos tales como nitrógeno, oxígeno o sulfuro en el anillo. En algunas realizaciones, el anillo puede tener tres, cuatro, cinco, seis o siete miembros. En algunas realizaciones, el heterociclo contiene 1, 2 ó 3 heteroátomos. Los heterociclos pueden estar saturados o no saturados. En algunas realizaciones, los heterociclos contienen 0, 1 ó 2 enlaces dobles o enlaces triples. Los átomos de carbono y heteroátomos que forman anillos también pueden tener
10 sustituyentes oxo o sulfuro (por ejemplo, CO, CS, SO, SO₂, NO, etc.). Ejemplos de heterociclos incluyen tetrahidrofuranilo, tetrahidrotiofenilo, morfolino, tiomorfolino, azetidino, pirrolidino, piperazino, piperidino, pirano, dioxano y tiazolidino.

15 Además, cuando los grupos de heteroarilo o heterocíclicos son heterociclos que contienen nitrógeno, el nitrógeno puede modificarse para existir en la forma de N→O (óxidos N) y tales óxidos pretenden incluirse dentro del alcance de la presente divulgación. En los casos de heterociclos que contienen sulfuro, los óxidos de sulfuro pretenden incluirse dentro del alcance de la presente divulgación.

20 Arilo monosustituido se refiere a un grupo arilo que tiene un sustituyente. Arilo polisustituido se refiere a un arilo que tiene 2 o más sustituyentes (tales como 2-4 sustituyentes). Heteroarilo monosustituido se refiere a un grupo heteroarilo que tiene un sustituyente. Heteroarilo polisustituido se refiere a un heteroarilo que tiene 2 o más sustituyentes (tales como 2-4 sustituyentes). Cicloalquilo (o carbociclo) monosustituido se refiere a un grupo cicloalquilo que tiene un sustituyente. Cicloalquilo (o carbociclo) polisustituido se refiere a un cicloalquilo que tiene 2 o más sustituyentes (tales como 2-4 sustituyentes). Heterociclo monosustituido se refiere a un heterociclo que tiene un sustituyente. Heterociclo polisustituido se refiere a un heterociclo que tiene 2 o más sustituyentes (tales como 2-4 sustituyentes).

30 Los sustituyentes en los grupos arilo, grupos arilalquilo, grupos heteroarilo, grupos heteroarilalquilo, grupos carbociclo (cicloalquilo) y grupos heterocíclicos de la invención pueden seleccionarse del grupo consistente en halógeno, alquilo, alcoxi, monohaloalcoxi, dihaloalcoxi, trihaloalcoxi, tioalquilo y monohaloalquilo, dihaloalquilo, trihaloalquilo, nitro, amino, carboxilo, carboxilo esterificado, carboxamida, tiocarboxamido y ciano. Más en particular, los sustituyentes también pueden seleccionarse del grupo consistente en trifluorometil, C₁₋₄ alquilo, halo, trifluorometoxi, fluorometoxi, difluorometoxi, C₁₋₅ alcoxi, C₁₋₅ alcanoil, C₁₋₅ alcanoiloxi, C₁₋₅ alquilamino, di(C₁₋₅ alquil)-amino, C₁₋₅ alcanoilamino, nitro, carboxi, carbamoil, C₁₋₅ alcoxycarbonil, tiol, C₁₋₅ sulfon-amido, carbamoil, C₁₋₅ alquil, N-(C₁₋₅ alquil)carbamoil, C₁₋₅ alquil, N-(C₁₋₅ alquil)₂ carbamoil-C₁₋₅ alquil, hidroxil C₁₋₅ alquil y C₁₋₅ alcoxi C₁₋₄ alquil.

40 Los términos halo o halógeno, por sí mismos o como parte de otro sustituyente, significan, a menos que se establezca lo contrario, un flúor, cloro, bromo o yodo. Similarmente, términos tales como haloalquilo, pretenden incluir monohaloalquilo y polihaloalquilo. Por ejemplo, el término haloalquilo, tal como halo(C₁-C₄)alquilo, pretende incluir trifluorometil, 2,2,2-trifluoroetil, 4-clorobutil, 3-bromopropil, y similares.

45 El término alquilo cuando se usa solo o como un sufijo incluye estructuras de cadena recta y ramificada tales como grupos alquilo primarios, grupos alquilo secundarios y grupos alquilo terciarios. Estos grupos pueden contener hasta 15, preferentemente hasta 8 y más preferentemente hasta 4 átomos de carbono. En algunas realizaciones, el grupo alquilo es C₁₋₁₀, C₁₋₈, C₁₋₄, C₁₋₆, C₁₋₄ o C₁₋₃. Ejemplos de radicales de alquilo incluyen grupos tales como metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, t-butilo, isobutilo y sec-butilo. Similarmente, los términos alquenilo y alquinilo se refieren a estructuras no saturadas rectas o ramificadas que contienen por ejemplo de 2 a 12, preferentemente de 2 a 6 átomos de carbono. En algunas realizaciones, el grupo de alquenilo o alquinilo es C₂₋₁₀, C₂₋₈, C₂₋₆, C₂₋₅, C₂₋₄ o C₂₋₃. Ejemplos de grupos de alquenilo y alquinilo incluyen vinilo, 2-propenilo, crotilo, 2-isopentenilo, 2-(butadienilo), 2,4-pentadienilo, 3-(1,4-pentadienilo), etinilo, 1- y 3-propinilo, 3-butinilo, y los homólogos e isómeros más altos.

55 Aralquilo o arilalquilo pretenden referirse a un grupo alquilo sustituido por un grupo arilo. Un ejemplo de grupo arilalquilo es bencilo. Arilalquenilo se refiere a un grupo alquenilo sustituido por arilo. Arilalquinilo se refiere a un grupo alquilo sustituido por heteroarilo. Heteroarilalquenil se refiere a un grupo alquenilo sustituido por un heteroarilo. Heteroarilalquinilo se refiere a un grupo alquinilo sustituido por un heteroarilo, Heterocicloalquilo o heterocicloalquilo pretenden referirse a un grupo alquilo sustituido por un heterociclo. Cicloalquilalquilo o alquilo alquilo cíclico pretenden referirse a un grupo alquilo sustituido por un grupo cicloalquilo. Ejemplos de grupos cicloalquilalquilo incluyen (ciclohexil)metilo, ciclopropilmetilo, y similares.

60 Los términos alcoxi, alquilamino y alquiltio (o tioalcoxi) se usan en sus sentido convencional, y se refieren a aquellos grupos alquilo unidos al resto de la molécula por medio de un átomo de oxígeno, un grupo amino, o un átomo de sulfuro, respectivamente. Por lo tanto, los términos tales como alcoxi y tioalquilo comprenden fracciones de alquilo como se ha definido anteriormente, unidas a la funcionalidad apropiada.

65

Otros sustituyentes adecuados que pueden usarse en los muchos anillos de carbono de la presente invención tales como anillo cicloalifático, heterocíclico aromático, no aromático o grupo bencilo incluyen, por ejemplo, -OH, halógeno (-Br, -Cl, -I y -F) -O(alifático, alifático sustituido, bencilo, bencilo sustituido, fenilo, fenilo sustituido, grupo aromático o aromático sustituido), -CN, -NO₂, -COOH, -NH₂, -NH(grupo alifático, alifático sustituido, bencilo, bencilo sustituido, fenilo, fenilo sustituido, grupo aromático o aromático sustituido), -N(grupo alifático, alifático sustituido, bencilo, bencilo sustituido, fenilo, fenilo sustituido, grupo aromático o aromático sustituido)₂, -COO(grupo alifático, alifático sustituido, bencilo, bencilo sustituido, fenilo, fenilo sustituido, grupo aromático o aromático sustituido), -CONH₂, -CONH(alifático, alifático sustituido, bencilo, bencilo sustituido, fenilo, fenilo sustituido, grupo aromático o aromático sustituido), -SH, -S(alifático, alifático sustituido, bencilo, bencilo sustituido, fenilo, fenilo sustituido, grupo aromático o aromático sustituido) y -NH-C(=NH)-NH₂. Un anillo heterocíclico no aromático, grupo bencílico o grupo aromático también pueden tener un grupo alifático o alifático sustituido como un sustituyente. Un alquilo o grupo alifático sustituido también pueden tener un anillo heterocíclico no aromático, bencilo, bencilo sustituido, grupo aromático o aromático sustituido como un sustituyente. Un anillo heterocíclico no aromático sustituido puede también tener =O, =S, =NH o =N (grupo alifático, aromático o aromático sustituido) como un sustituyente. Un grupo alifático sustituido, aromático sustituido, anillo heterocíclico no aromático sustituido o bencilo sustituido puede tener más de un sustituyente.

Para fracciones bivalentes tales como X e Y, el término "enlace amida" se refiere a -NHCO-; el término "enlace tiamida" se refiere a -NHCS-; el término "sulfonamida" se refiere a -NHSO₂-; el término "cetona" se refiere a -OC-; el término "oxima" se refiere a -C(=N-OH)-; y el término "urea" se refiere a -NHCONH-.

"Alcoxi cíclico" se refiere a -O-(cicloalquilo). "Alcoxi heterocíclico" se refiere a -O-(heterociclo). "Alcoxilquilo" se refiere a alquilo sustituido por alcoxi. "Ciclicalcoxilquilo" se refiere a alquilo sustituido por -O-(cicloalquilo). "Alquilo alcoxi heterocíclico" se refiere a alquilo sustituido por -O-(heterociclo). "Alquiltioalquilo" se refiere a alquilo sustituido por tioalquilo. "Tioalquilo alquilo cíclico" se refiere a alquilo sustituido por -S-(cicloalquilo). "Tioalquilo alquilo heterocíclico" se refiere a alquilo sustituido por -S-(heterociclo). "Amino mono- o di-sustituido" se refiere a -NH₂ donde uno (por ejemplo, mono) o ambos (por ejemplo, di) hidrógenos se sustituyen por un sustituyente tal como C₁₋₈ alquilo, OH, CO-(C₁₋₄ alquilo), etc. "Aminoalquilo mono- o di-sustituido" se refiere a alquilo sustituido por amino mono o di-sustituido. "Carboxilo esterificado" se refiere a COOH donde el átomo de hidrógeno se sustituye por un sustituyente tal como C₁₋₈ alquilo, carbociclo, heterociclo, arilo o heteroarilo. "Carboxamido" se refiere a -CONH₂. "Carboxamida mono o di-sustituida" se refiere a -CONH₂ donde uno (por ejemplo, mono) o ambos (por ejemplo, di) hidrógenos se sustituyen por un sustituyente tal como C₁₋₈ alquilo, OH, CO-(C₁₋₄ alquilo), etc. "Carbamato" se refiere a -OCONH₂ y "carbamato mono o di-sustituido" se refiere a -OCONH₂ donde uno (por ejemplo, mono) o ambos (por ejemplo, di) hidrógenos se sustituyen por un sustituyente tal como C₁₋₈ alquilo, OH, CO-(C₁₋₄ alquilo), etc. "Sulfonamida" se refiere a -SO₂NH₂ y "sulfonamida mono o di-sustituida" se refiere a -SO₂NH₂ donde uno (por ejemplo, mono) o ambos (por ejemplo, di) hidrógenos se sustituyen por un sustituyente tal como C₁₋₈ alquilo, OH, CO-(C₁₋₄ alquilo), etc. "Alquilsulfonilo" se refiere a -SO₂-(alquilo). "Alquilsulfonilo cíclico" se refiere a -SO₂-(carbociclo). "Sulfonilo heterocíclico" se refiere a -SO₂-(heterociclo). "Sulfonilo arilo" se refiere a -SO₂-(arilo). "Sulfonilo heteroarilo" se refiere a -SO₂-(heteroarilo). "Alquilcarbonilo" se refiere a -CO-(alquilo). "Alquilcarbonilo cíclico" se refiere a -CO-(cicloalquilo). "Alquilcarbonilo heterocíclico" se refiere a -CO-(heterociclo). "Arlcarbonilo" se refiere a -CO-(arilo). "Heteroarilcarbonilo" se refiere a -CO-(heteroarilo). "Tiocarboxamido" se refiere a -CSNH₂. "Arlaminocarbonilo" se refiere a -CO-NH-(arilo). "Heteroarilaminocarbonilo" se refiere a -CO-NH-(heteroarilo). "Arlcarboxamido" se refiere a -CO-NH-(arilo). "Heteroarilcarboxamido" se refiere a -CO-NH-(heteroarilo). "Arlureido" se refiere a ureido sustituido por arilo. "Heteroarilureido" se refiere a ureido sustituido por heteroarilo. "Arlloxi" se refiere a -O-(arilo). "Heteroariloxi" se refiere a -O-(heteroarilo). "Arlalcoxi" se refiere a alcoxi sustituido por arilo. "Heteroarilalcoxi" se refiere a alcoxi sustituido por heteroarilo. "Arlamino" se refiere a -NH-(arilo). "Heteroarilamino" se refiere a -NH-(heteroarilo). "Hidroxi alquilo" se refiere a alquilo sustituido por hidroxilo (OH). "Aminocarbonilalquilo" se refiere a alquilo sustituido por aminocarbonilo. "Aminocarbonilalquilo mono- o di-sustituido" se refiere a alquilo sustituido por aminocarbonilo mono- o di-sustituido. "Alquilcarbonilalquilo" se refiere a alquilo sustituido por alquilcarbonilo. "Cicloalquilcarbonilalquilo" se refiere a alquilo sustituido por -CO-(cicloalquilo). "Heterocicloalquilcarbonilalquilo" se refiere a alquilo sustituido por -CO-(heterociclo). "Alquilcarbonilaminoalquilo" se refiere a alquilo sustituido por -NH-CO-(alquilo). "Cicloalquilcarbonilaminoalquilo" se refiere a alquilo sustituido por -NH-CO-(cicloalquilo). "Heterocicloalquilcarbonilaminoalquilo" se refiere a alquilo sustituido por -NH-CO-(heterociclo). "Arlcarbonilaminoalquilo" se refiere a alquilo sustituido por -NH-CO-(arilo). "Heteroarilcarbonilaminoalquilo" se refiere a alquilo sustituido por -NH-CO-(heteroarilo). "Arlsulfonilaminoalquilo" se refiere a alquilo sustituido por -NH-SO₂-(arilo). "Heteroarilsulfonilaminoalquilo" se refiere a alquilo sustituido por -NH-SO₂-(heteroarilo).

"Espirociclo" se refiere a un grupo cicloalquilo que comparte uno de sus átomos que forman el anillo con otro grupo cicloalquilo o heterocíclico. "Espiroheterociclo" se refiere a un grupo heterociclo que comparte uno de sus átomos que forman el anillo con otro grupo cicloalquilo o heterocíclico.

La frase "opcionalmente R³ y R⁴ pueden ciclarse para formar un sistema bicíclico ligado que tiene un grupo metileno o un grupo etileno o un heteroátomo seleccionado del grupo consistente en N, O y S" se refiere a cuando R³ y R⁴, que residen en átomos diferentes, juntos forman una fracción de puente divalente tal como, por ejemplo, metileno, etileno, NH, O, S, metileno-O, metileno-S o metileno-NH.

A menos que se indique lo contrario, los compuestos proporcionados en la fórmula anterior pretenden

incluir sales farmacéuticamente aceptables, profármacos de los mismos, enantiómeros, diastereómeros, mezclas racémicas de los mismos, formas cristalinas, formas no cristalinas, formas amorfas de los mismos y solvatos de los mismos.

5 La expresión "sales farmacéuticamente aceptables" pretende incluir sales de los compuestos activos que se preparan con ácidos o bases relativamente no tóxicos, dependiendo de los sustituyentes particulares encontrados en los compuestos descritos en el presente documento. Cuando los compuestos de la presente invención contienen funcionalidades relativamente ácidas, pueden obtenerse sales de adición bases poniendo en contacto la forma neutral de tales compuestos con una cantidad suficiente de la base deseada, bien solo o en un disolvente inerte adecuado. Ejemplos de sales de adición bases farmacéuticamente aceptables incluyen sodio, potasio, calcio, amonio, amino orgánico, o sal de magnesio, o una sal similar. Cuando los compuestos de la presente invención contienen funcionalidades relativamente básicas, pueden obtenerse sales de adición ácidas poniendo en contacto la forma neutral de tales compuestos con una cantidad suficiente del ácido deseado, bien solo o en una solvente inerte adecuado. Ejemplos de sales de adición ácidas farmacéuticamente aceptables incluyen aquellas derivadas de ácidos inorgánicos como hidroc্লórico, hidrobromico, nítrico, carbónico, fosfórico, ácidos fosfóricos parcialmente neutralizados, sulfúrico, sulfúrico parcialmente neutralizado, hidroiódico, o ácidos fosforosos parcialmente neutralizados, así como las sales derivadas de ácidos orgánicos relativamente no tóxicos como acético, propiónico, isobutírico, maleico, malónico, benzoico, succínico, subérico, fumárico, mandélico, ftálico, bencenosulfónico, p-tolilsulfónico, cítrico, tartárico, metanosulfónico, y similares. También se incluyen sales de aminoácidos tales como arginato y similares, y sales de ácidos orgánicos como ácido glucurónico o galacturónico y similares. Ciertos compuestos específicos de la presente invención pueden contener funcionalidades básicas y ácidas que permiten a los compuestos convertirse en sales de adición bases o ácidas. Listas de sales adecuadas se encuentran en Remington's Pharmaceutical Sciences, 17ª ed., Mack Publishing Company, Easton, Pa., 1985, p. 1418 y Journal of Pharmaceutical Science, 66, 2 (1977).

25 Las formas neutras de los compuestos de la presente invención pueden regenerarse poniendo en contacto la sal con una base o ácido y asilando el compuesto original de la manera convencional. La forma original del compuesto difiere de las varias formas de sal en ciertas propiedades físicas, tales como solubilidad en disolventes polares, pero de otra manera las sales son equivalentes a la forma original del compuesto para los fines de la presente invención.

30 Como se ha señalado anteriormente, algunos de los compuestos de la presente divulgación poseen átomos de carbono quirales o asimétricos (centros ópticos) o enlaces dobles; los racematos, diastereómeros, isómeros geométricos e isómeros ópticos individuales pretenden estar incluidos en el alcance de la presente divulgación.

35 Algunos de los compuestos de la fórmula I o II pueden existir en formas no disueltas así como formas solvatadas, incluyendo formas hidratadas. En general, las formas solvatadas son equivalentes a las formas no solvatadas y pretenden estar incluidas dentro del alcance de la presente invención. Ciertos compuestos de la presente divulgación pueden existir en múltiples formas cristalinas o amorfas. En general, todas las formas físicas son sustancialmente equivalentes para los usos contemplados por la presente divulgación y pretenden estar dentro del alcance de la presente divulgación.

40 Además de las formas de sal, la presente invención proporciona compuestos que pueden estar en una forma de profármaco. Los profármacos de los compuestos descritos en el presente documento son aquellos compuestos que sufren fácilmente cambios químicos bajo condiciones fisiológicas para proporcionar los compuestos de la presente invención. Además, los profármacos pueden convertirse en compuestos de la presente invención mediante métodos químicos o bioquímicos en un medio *ex-vivo*. Por ejemplo, los profármacos pueden convertirse lentamente en los compuestos de la presente invención cuando se colocan en un depósito de parche transdérmico con una enzima adecuada o reactivo químico. Los profármacos pueden prepararse modificando los grupos funcionales presentes en los compuestos de tal manera que las modificaciones se adhieran, bien por manipulación de rutina o *in vivo*, a los compuestos originales. Los profármacos incluyen compuestos donde los grupos hidroxil, amino, sulfhidrilo o carboxilo están enlazados a cualquier grupo que, cuando se administra a un sujeto mamífero, se adhiere para formar un grupo libre hidroxilo, amino, sulfhidrilo o carboxilo, respectivamente. Ejemplos de profármacos incluyen, aunque no se limitan a, acetato, formato y benzoato, derivados de alcohol y grupos funcionales de amina en los compuestos de la invención. La preparación y uso de profármacos se analiza en T. Higuchi y V. Stella, "Pro-drugs as Novel Delivery Systems", Vol. 14 de S. C. S. Symposium Series, y en Bioreversible Carriers in Drug Design, ed. Edward B. Roch, American Pharmaceutical Association and Pergamon Press, 1987.

50 Los compuestos de la divulgación que incluyen sales, hidratos y solvatos de los mismos, pueden prepararse usando técnicas conocidas de síntesis orgánica y pueden sintetizarse de acuerdo con cualquiera de las numerosas rutas sintéticas posibles.

55 Las reacciones para preparar compuestos de la divulgación pueden realizarse en disolventes adecuados que un experto en la técnica de síntesis orgánica puede seleccionar fácilmente. Los disolventes adecuados pueden ser sustancialmente no reactivos con los materiales de inicio (reactantes), los intermedios, o productos a las temperaturas a las que las reacciones pueden realizarse, por ejemplo, temperaturas que oscilan entre la temperatura

de congelación del disolvente y la temperatura de ebullición del disolvente. Una reacción dada puede realizarse en un disolvente o una mezcla de más de un disolvente. Dependiendo de la etapa particular de reacción, pueden seleccionarse disolventes adecuados para una etapa de reacción particular.

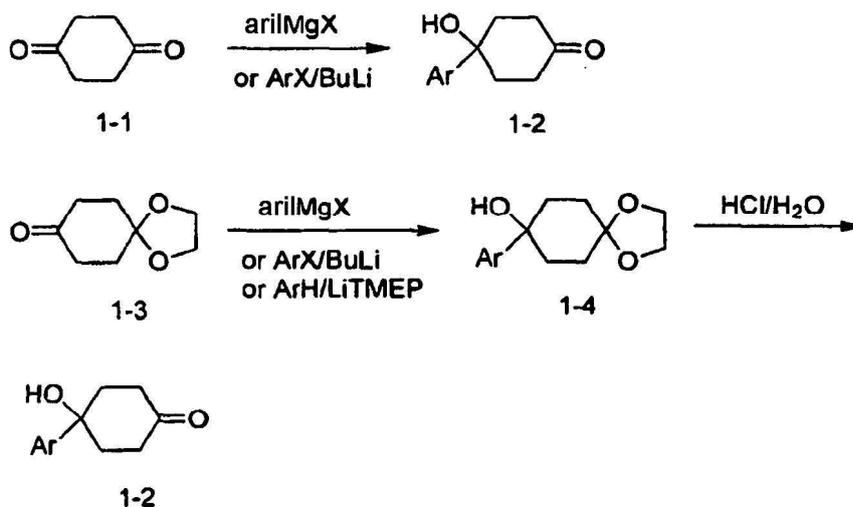
5 La preparación de compuestos de la invención puede implicar la protección y desprotección de varios grupos químicos. La necesidad para la protección y desprotección, y la selección de grupos protectores apropiados pueden determinarla fácilmente un experto en la técnica. La química de grupos protectores puede encontrarse, por ejemplo, en T. W. Green y P. G. M. Wuts, *Protective Groups in Organic Synthesis*, 3^{ra} ed., Wiley & Sons., Inc., Nueva York (1999).

10 Las reacciones pueden controlarse de acuerdo con cualquier método conocido en la técnica. Por ejemplo, la formación de productos puede controlarse mediante medios espectroscópicos, tales como espectroscopia de resonancia magnética nuclear (por ejemplo, ¹H o ¹³C), espectroscopia infrarroja, espectrofotometría (por ejemplo, UV-visible), o espectrometría de masas, o mediante cromatografía tal como cromatografía líquida de alta resolución (HPLC) o cromatografía en capa fina.

15 Una variedad de derivados de ciclohexanona 4,4-disustituido puede sintetizarse usando los protocolos descritos en el Esquema 1. Los compuestos de la fórmula 1-2 pueden prepararse mediante la adición de arilMgX o ArX/BuLi a 1,4-ciclohexanodiona 1-1. Alternativamente, los compuestos de la fórmula 1-2 pueden prepararse mediante tratamiento de 1,4-ciclohexanodiona mono-etileno cetal 1-3 con arilMgX, ArX/BuLi o heteroariloH/ tetrametilpiperidina de litio seguido de conversión del cetal en 1-4 a cetona usando un ácido tal como HCl en solución acuosa.

Esquema 1

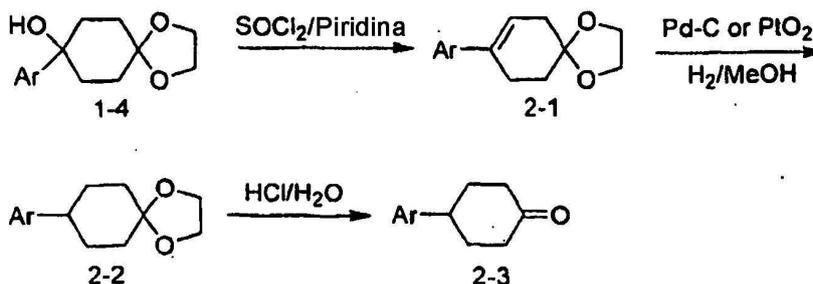
25



50 Los derivados de 4-Arilciclohexanona de la fórmula 2-3 pueden sintetizarse siguiendo los procedimientos mostrados en el Esquema 2. El intermediario 1-4 se somete a tratamiento con un agente deshidratante tal como cloruro de tionilo/piridina seguido de reducción de la olefina resultante mediante hidrogenación usando un catalizador tal como Pd-C o PtO₂. La conversión del cetal en 2-2 mediante tratamiento con ácido proporciona las cetonas de la fórmula 2-3.

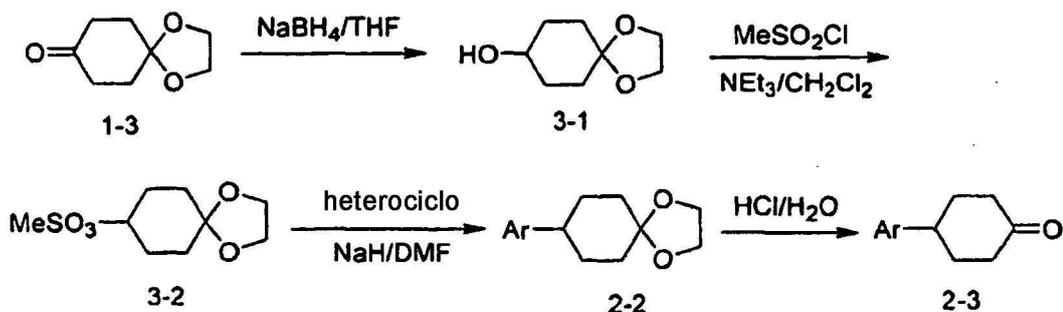
Esquema 2

55



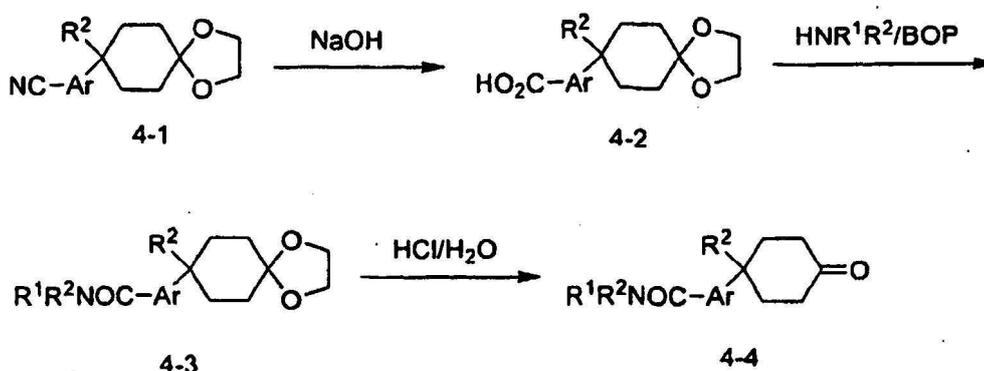
Alternativamente, los compuestos de la fórmula 2-3 pueden sintetizarse de acuerdo con el Esquema 3. La reducción de cetona 1-3 usando un agente reductor tal como borohidruro de sodio produce el alcohol 2-3 que se convierte en un mesilato 2-3 mediante tratamiento con cloruro de metanosulfonilo. El desplazamiento del mesilato 2-3 con un heterociclo tal como pirazol, imidazol, triazol o tetrazol proporciona el intermediario 2-2 que se convierte a compuestos de la fórmula 2-3 mediante tratamiento con un ácido tal como HCl.

Esquema 3



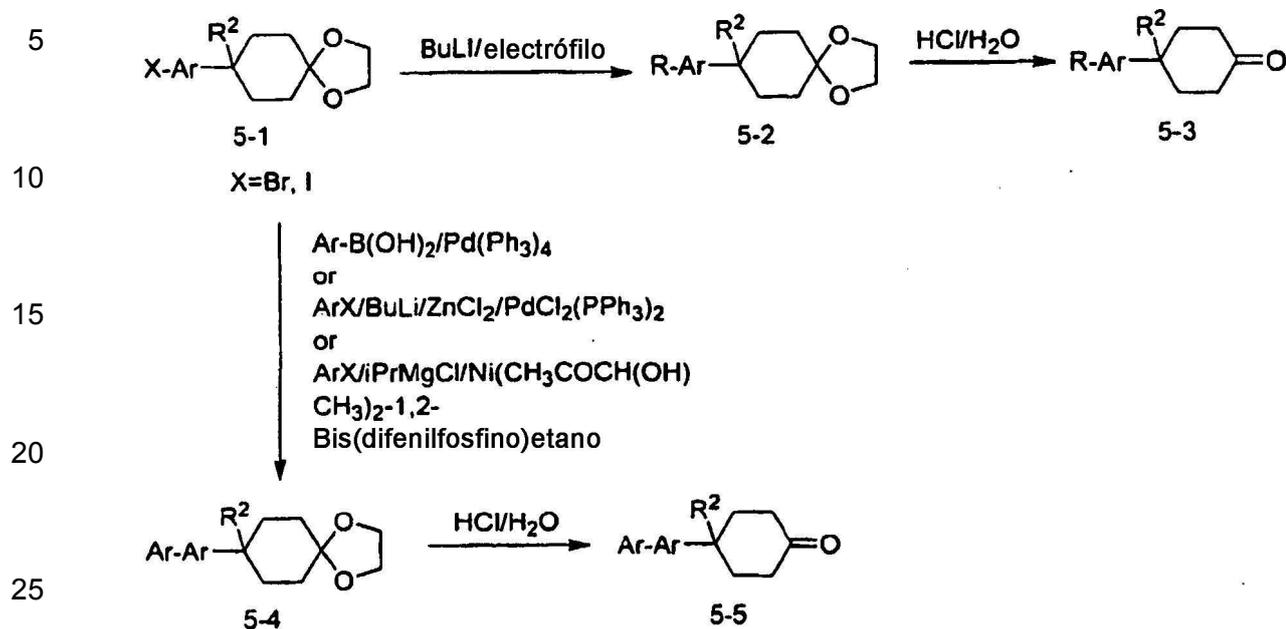
La introducción de un sustituyente en el anillo aromático de cetonas de la fórmula 1-2 o 2-3 puede realizarse comenzando con el intermediario de cetal 1-4 o 2-2 usando los métodos descritos en los Esquemas 4-8. Cuando el anillo aromático en 1-4 o 2-2 contiene un grupo ciano, el cetal 4-1 se somete a hidrólisis usando una base tal como hidróxido de sodio o potasio para dar el ácido carboxílico 4-2. La unión de 4-2 con una amina usando un agente de unión tal como BOP proporciona la amida 4-3. El tratamiento de 4-3 con un ácido tal como HCl permite las cetonas de la fórmula 4-4.

Esquema 4



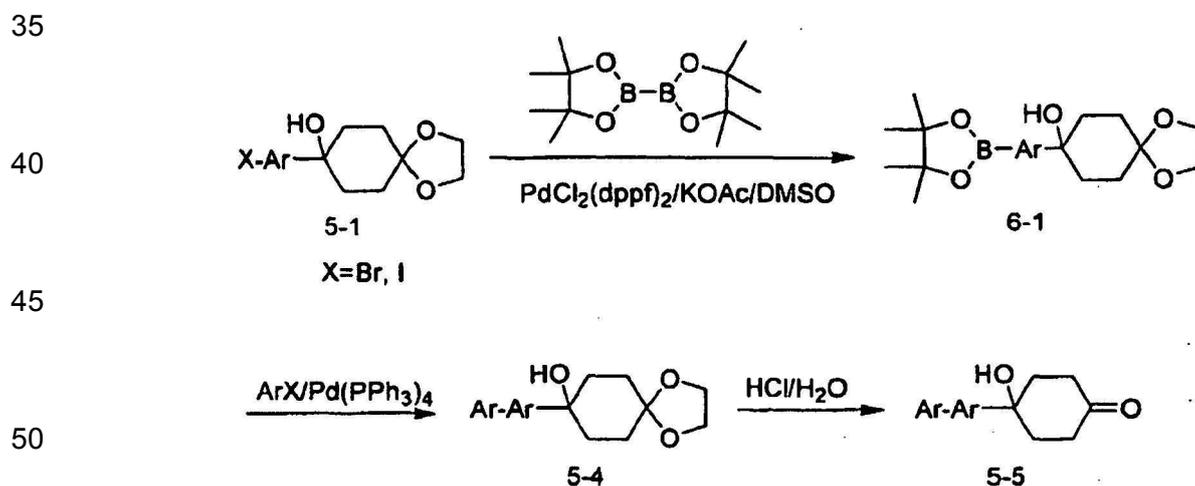
Cuando el anillo aromático en el intermediario de cetal 1-4 o 2-2 contiene un haluro tal como un bromo o iodo, el haluro puede transformarse en un sustituyente usando los procedimientos descritos en el Esquema 5. El tratamiento de 5-1 con litio de butilo seguido de enfriamiento con un electrófilo tal como haluro de alquilo, aldehído, cetona, clorofornato, o carbonato proporciona el cetal R-sustituido 5-2. La unión de Suzuki de 5-1 con ácido borónico $ArB(OH)_2$ (Ar =arilo o heteroarilo) o unión de 5-1 con $ArZnCl$ que puede generarse in situ mediante tratamiento de ArX ($X=Br, I$) con litio de butilo seguido de enfriamiento con cloruro de cinc o tratamiento de 5-1 con $iPrMgCl$ seguido de unión con ArX ($X=Br, I$) en presencia de un catalizador tal como $Ni(CH_3COCH(OH)CH_3)_2$ -1,2-bis(difenilfosfino)etano proporciona el intermediario de cetal Ar-sustituido 5-4. El tratamiento de 5-2 y 5-4 con un ácido permite sus cetonas correspondientes 5-3 y 5-5.

Esquema 5



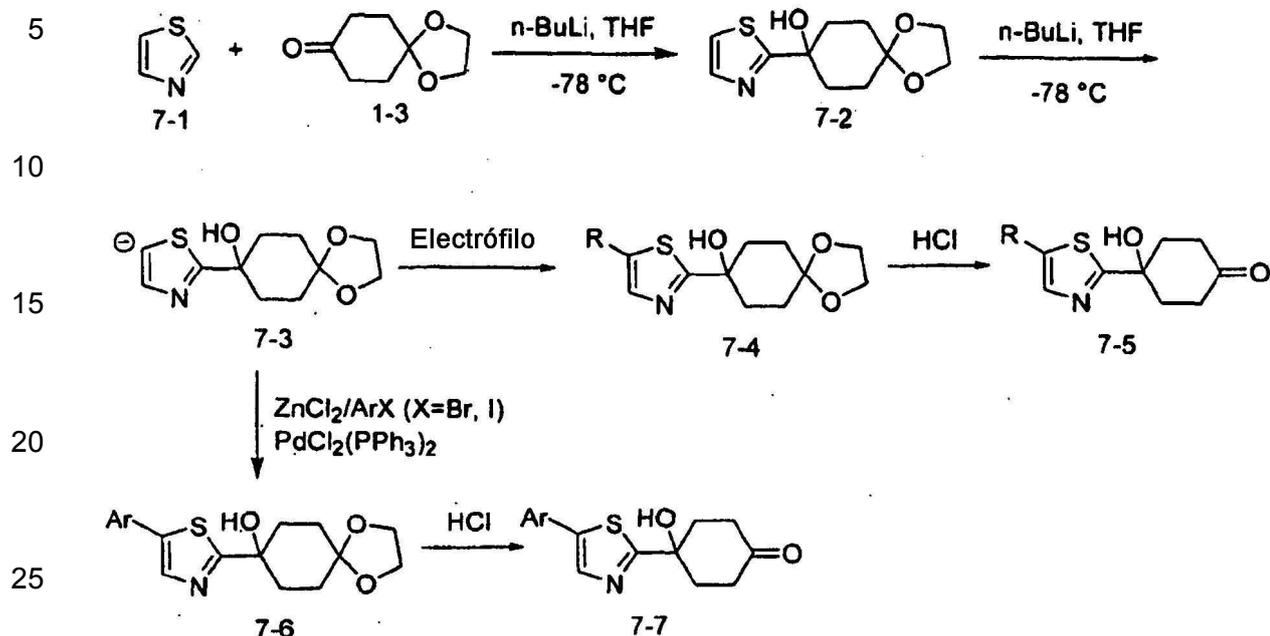
Alternativamente, las cetonas de la fórmula 5-5 pueden obtenerse usando el protocolo representado en el Esquema 6. Después de la conversión de 5-1 a un éster de ácido borónico, el éster de ácido borónico resultante 6-1 se une con ArX (X, Br, I) usando un catalizador de paladio tal como Pd(PPh₃)₄ para dar el cetil de Ar-sustituido 5-4 del que se obtienen las cetonas de la fórmula 5-5 mediante tratamiento con un ácido tal como HCl.

Esquema 6



Cuando el grupo Ar en las cetonas de la fórmula 1-2 o 2-3 es un residuo 2-tiazol, la introducción de un sustituyente en la posición 5 en el tiazol puede realizarse usando la secuencia perfilada en el Esquema 7. El tratamiento de tiazol 7-1 con litio de butilo seguido de enfriamiento con 1,4-ciclohexanodiona mono-etileno cetil 1-3 da lugar al alcohol terciario 7-2. El tratamiento de 7-2 con litio de butilo seguido de enfriamiento del anión 7-3 con un electrófilo tal como haluro de alquilo, aldehído, cetona, cloroformato o carbonato produce el cetil 7-4 con un sustituyente R en la posición 5 en tiazol. Alternativamente, el anión 7-3 puede enfriarse con cloruro de cinc y el intermediario resultante se une con ArX (X=Br, I) usando un catalizador de paladio tal como PdCl₂(PPh₃)₂ para dar el cetil 7-6 con un residuo Ar en la posición 5 en tiazol. Los cetiles 7-4 y 7-6 se convierten después en sus correspondientes cetonas de la fórmula 7-5 y 7-7 mediante tratamiento con un ácido tal como HCl.

Esquema 7

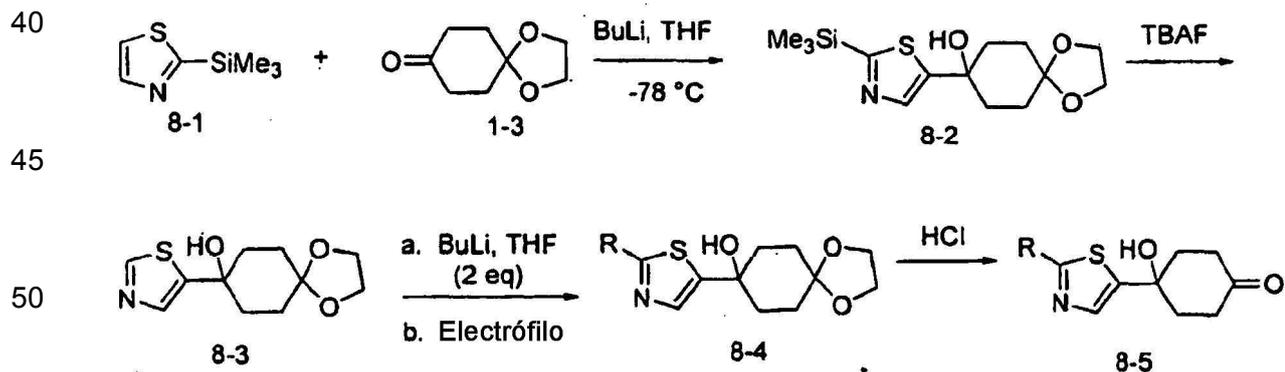


30

35

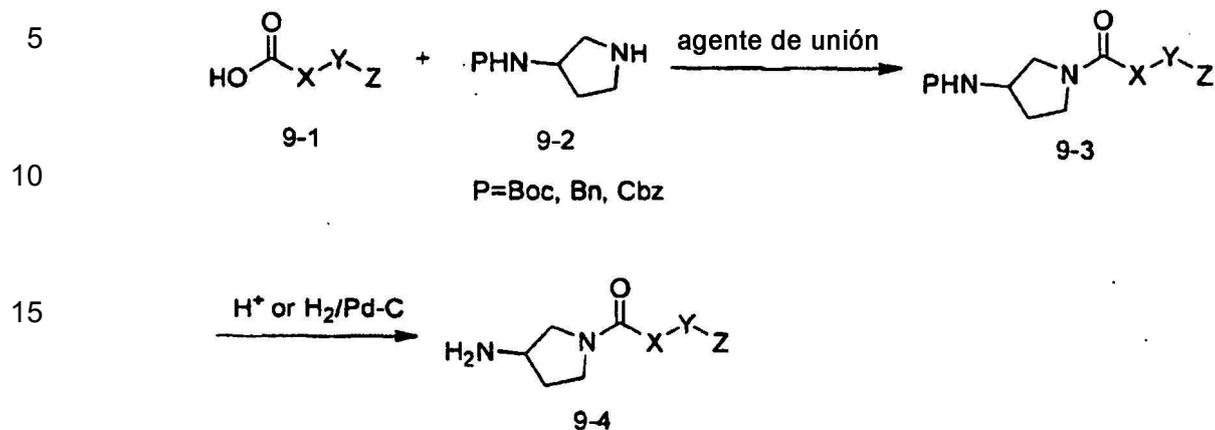
Cuando el grupo AR en las cetonas de la fórmula 1-2 o 2-3 es un residuo 2-tiazol, la introducción de un sustituyente en la posición 5 en el tiazol puede realizarse usando la secuencia perfilada en el Esquema 7. La litación de 2-trimetilsilil tiazol protegido 8-1 seguida por el enfriamiento con 1-3 da lugar al intermediario 8-2. Después de la retirada del grupo trimetilsilil usando TBAF, la litación de 8-3 seguida por el enfriamiento con un electrófilo tal como alquilhaluro, aldehído, cetona, cloroformato o carbonato proporciona el derivado de tiazol sustituido 5-R 8-4. El tratamiento de 8-4 con ácido tal como HCl permite las cetonas de la fórmula 8-5.

Esquema 8



Una variedad de intermediarios de 3-aminopirrolidina puede prepararse como se muestra en los Esquemas 6-17. La unión de ácido carboxílico de la fórmula 9-1 con un derivado de pirrolidina disponible en el mercado de la fórmula 9-2 usando un agente de unión tal como BOP da lugar a amida 9-3. La retirada del grupo protector P (P=Boc, bencilo o Cbz) usando un ácido tal como TFA o HCl o mediante hidrogenación usando un catalizador de paladio proporciona los intermediarios de pirrolidina de la fórmula 9-4.

Esquema 9

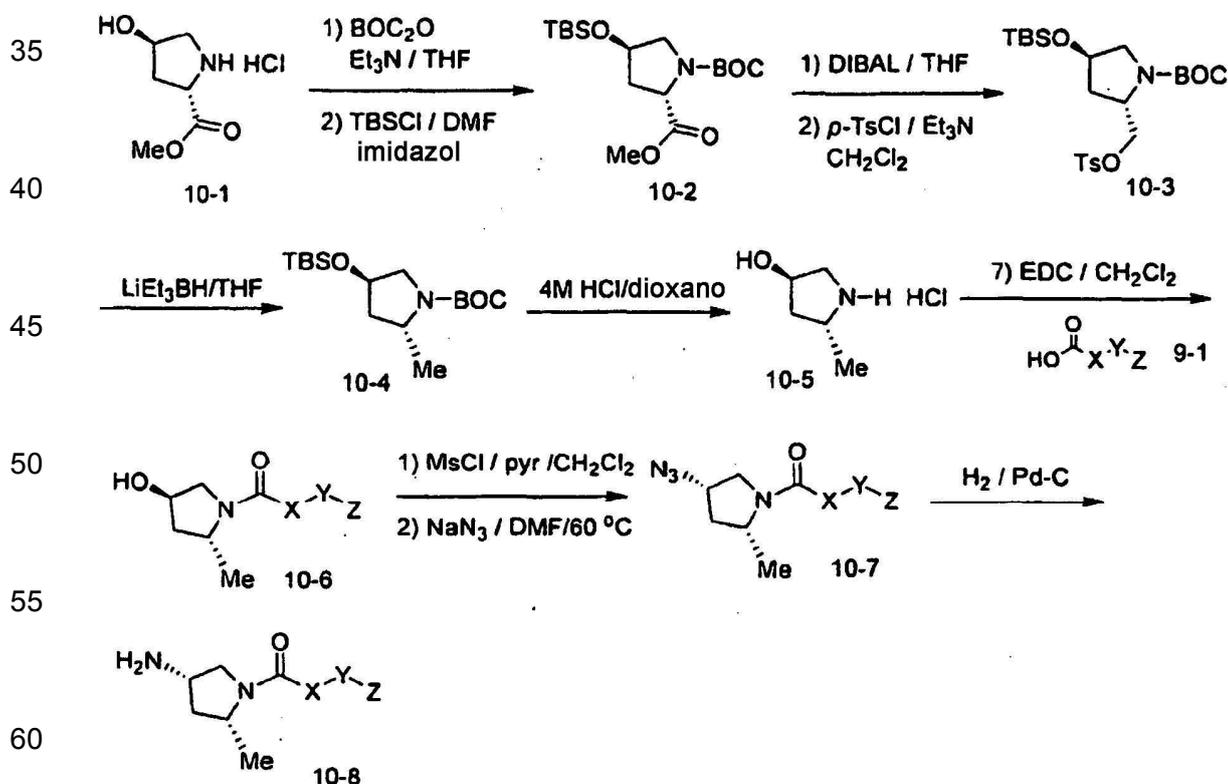


25

30

Derivados de 4-amino-2-metilpirrolidina de la fórmula **10-8** pueden prepararse usando la secuencia descrita en el Esquema 10. Después de la protección de BOC en la amina y la protección de TBS en el hidroxilo de *trans*-4-hidroxi-L-prolina metil éster **10-1**, el éster **10-2** se reduce a un alcohol y el alcohol resultante se convierte en tosilato. La destosilación en **10-3** puede conseguirse mediante reducción usando trietilborohidruro de litio (LiEt₃BH). El intermediario resultante **10-4** se somete a una desprotección usando un ácido tal como HCl para retirar los grupos Boc y TBS. Después de la unión de la amina resultante **10-5** con un ácido carboxílico de la fórmula 9-1 usando un agente de unión tal como EDC, la conversión del hidroxilo a un mesilato la sigue el desplazamiento con azida de sodio. El grupo azido resultante se reduce después a una amina mediante hidrogenación para dar los intermediarios de pirrolidina de la fórmula **10-8**.

Esquema 10

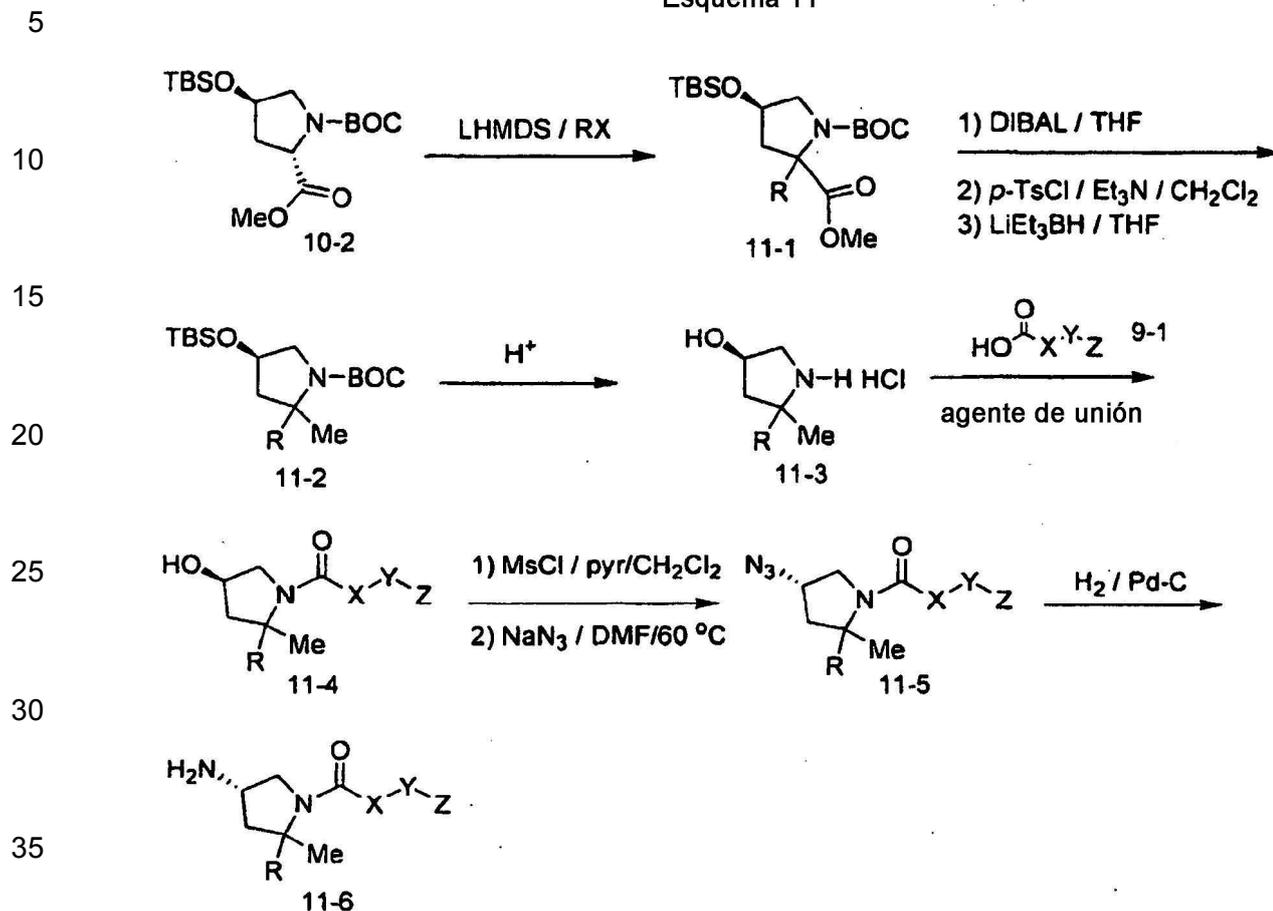


65

Derivados de 4-aminopirrolidina de la fórmula **11-6** pueden prepararse de acuerdo con el Esquema 11. La alquilación del intermediario **10-2** con un haluro de alquilo (RX) usando LHMSD proporciona el intermediario sustituido R **11-1**. Después de la reducción del éster a un alcohol usando hidruro de diisobutilaluminio (DIBAL), el

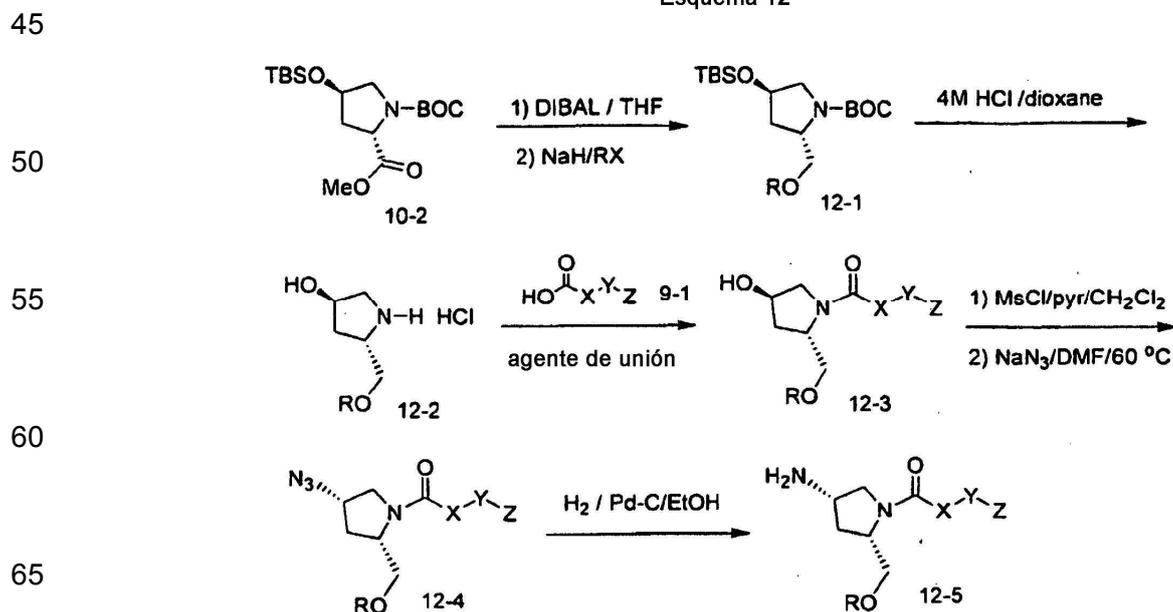
alcohol se convierte en un tosilato y el tosilato resultante se reduce usando LiEt_3BH para dar **11-2**. El intermediario **11-2** se convierte después a compuestos de la fórmula **11-6** de una manera similar a la descrita en el Esquema 10.

Esquema 11



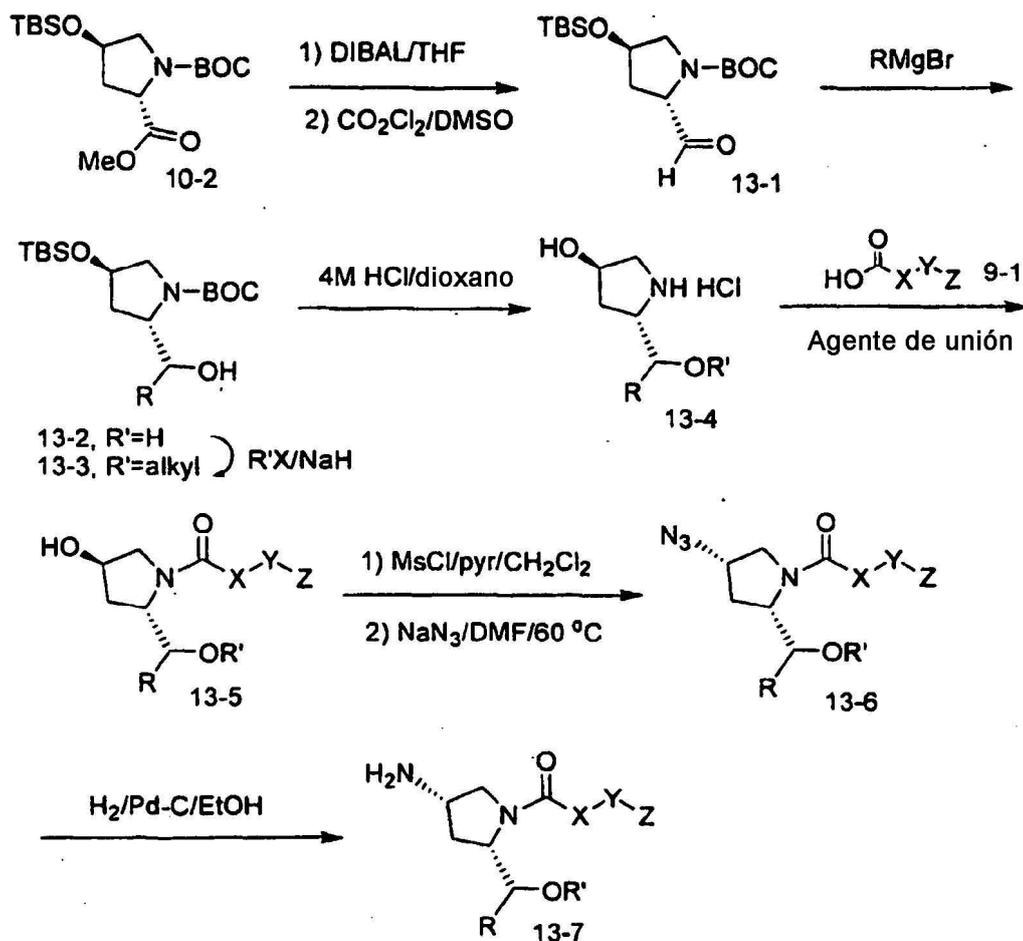
40 Derivados de 4-aminopirrolidina de la fórmula **12-5** pueden sintetizarse usando el método mostrado en el Esquema 12. El intermediario **10-2** se reduce a un alcohol usando un agente reductor tal como DIBAL y el alcohol resultante se alquila con un haluro de alquilo (RX) usando hidruro de sodio para dar el intermediario **12-1**. Usando procedimientos similares a los descritos en el Esquema 10, se obtienen compuestos de la fórmula **12-5** a partir del intermediario **12-1**.

Esquema 12



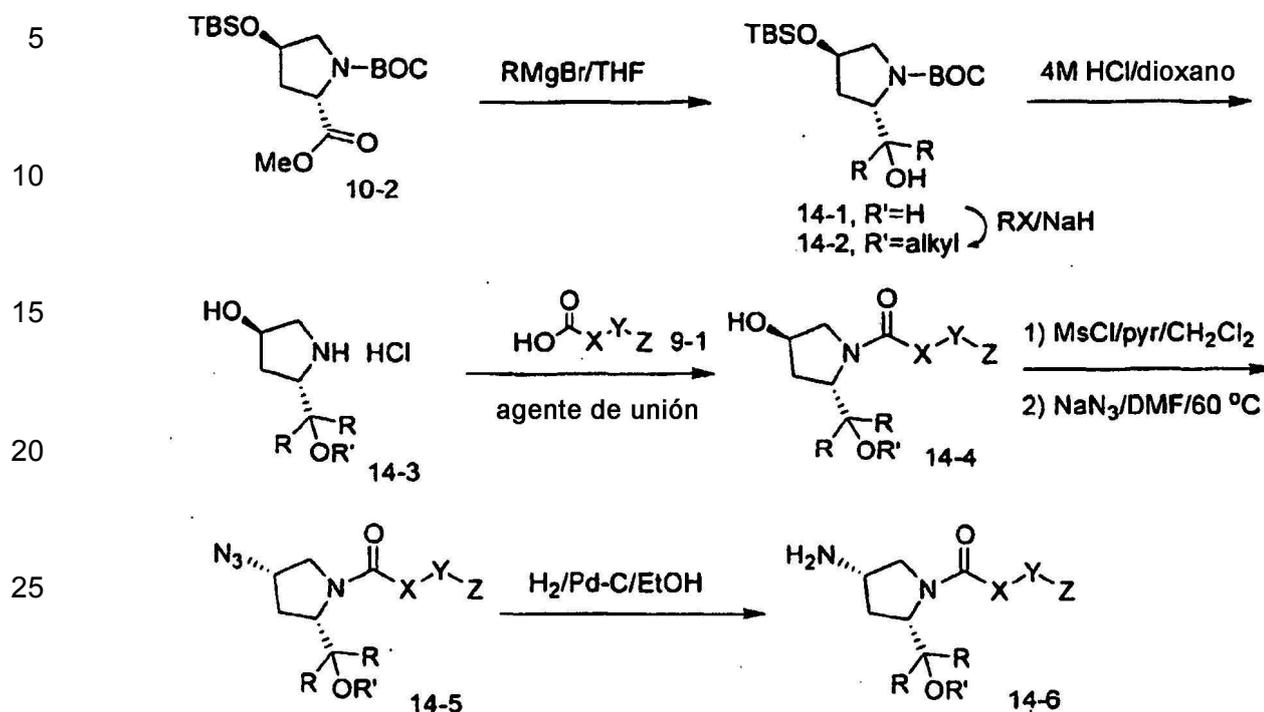
Derivados de 4-aminopirrolidina de la fórmula 13-7 pueden generarse de acuerdo con el Esquema 13. El intermediario 10-2 se reduce a un alcohol usando un agente reductor tal como DIBAL y el alcohol resultante se oxida a un aldehído usando un agente oxidante tal como oxidación de Swern. La adición de un reactivo de Grignard RMgX al aldehído 3-1 es seguido por alquilación del alcohol resultante con un haluro de alquilo (RX) usando hidruro de sodio. Después de la retirada de los grupos protectores Boc y TBS en 13-2 o 13-3 usando un ácido tal como HCl, la amina resultante 13-4 se condensa con un ácido carboxílico de la fórmula 9-1. La mesilación en el 4-hidroxi en pirrolidina seguida del desplazamiento del mesilato resultante con azida de sodio y la reducción del azido por hidrogenación proporciona los compuestos de la fórmula 13-7.

Esquema 13



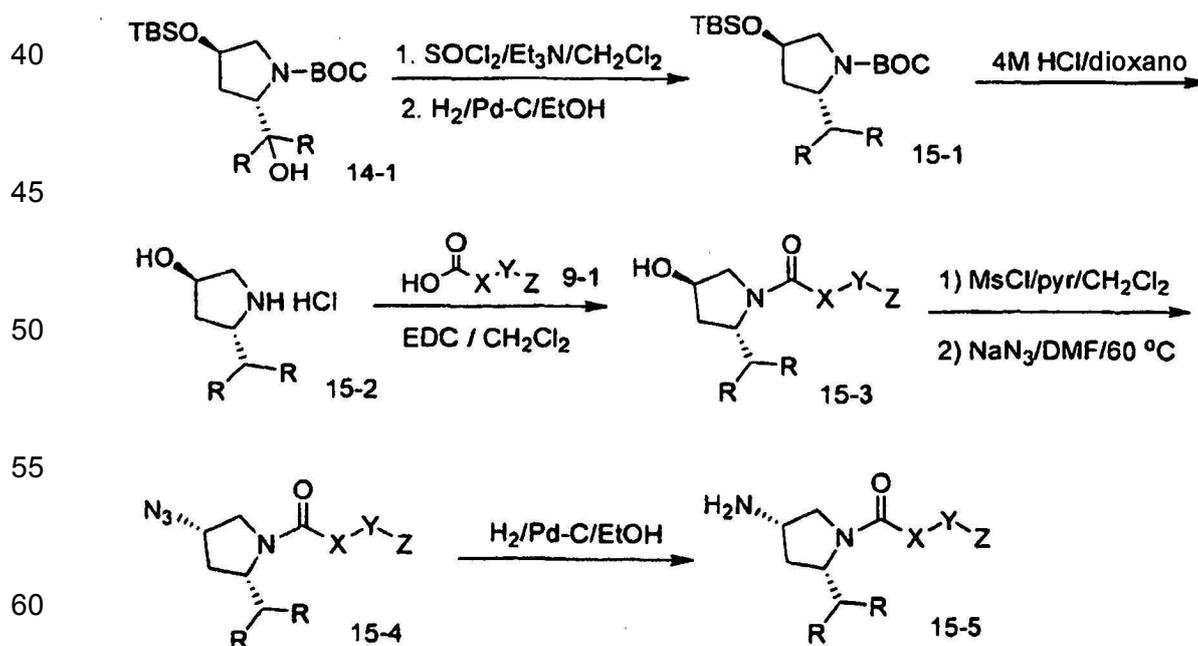
Los derivados de 4-aminopirrolidona de la fórmula 14-6 pueden sintetizarse usando un protocolo representado en el Esquema 14. Después de la doble adición de un reactivo de Grignard RMgX al intermediario 10-2, el alcohol terciario resultante 14-1 se somete a una alquilación con un haluro de alquilo ($\text{R}'\text{X}$) para dar 14-2. Los intermediarios 14-1 y 14-2 se convierten después en compuestos de la fórmula 14-6 de una manera similar a la descrita en el Esquema 13.

Esquema 14



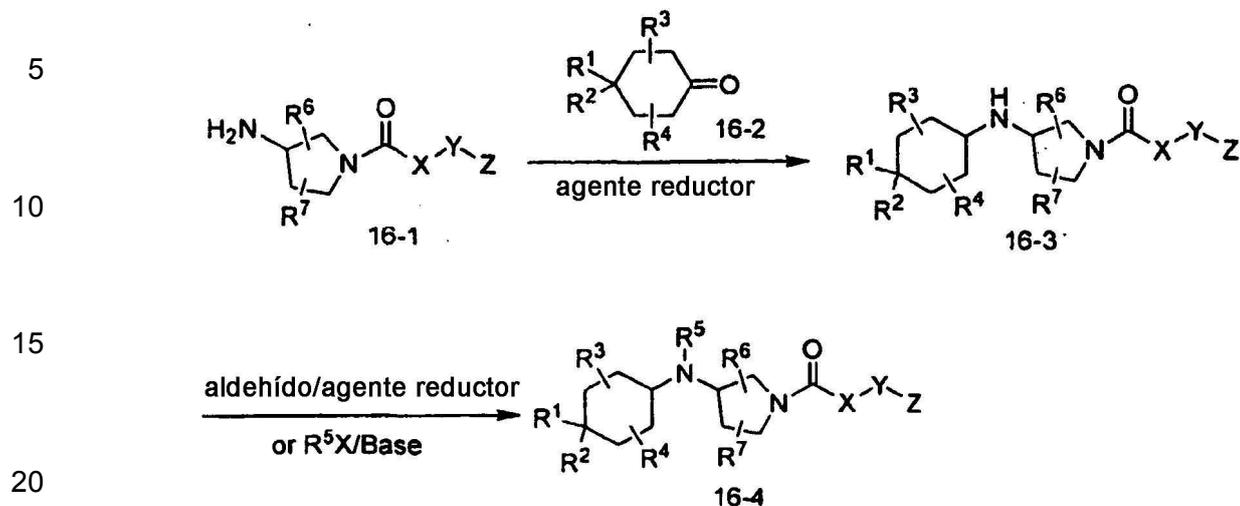
La síntesis de derivados de 4-aminopirrolidina de la fórmula 15-5 se da en el Esquema 15. Después de la deshidratación del intermediario 14-1 seguida de la reducción de la olefina por hidrogenación, el intermediario resultante 15-1 se convierte en compuestos de la fórmula 15-5 de una manera similar a la descrita en el Esquema 10.

Esquema 15



Los compuestos de la fórmula I pueden obtenerse montando los derivados de aminopirrolidina de la fórmula 16-1 con una cetona de la fórmula 16-2 mediante aminación reductora usando un agente reductor tal como triacetoxiborohidruro de sodio o mediante hidrogenación seguida del tratamiento de la amina secundaria resultante 16-3 por medio de aminación reductora con un aldehído o mediante alquilación con un haluro de alquilo (RX).

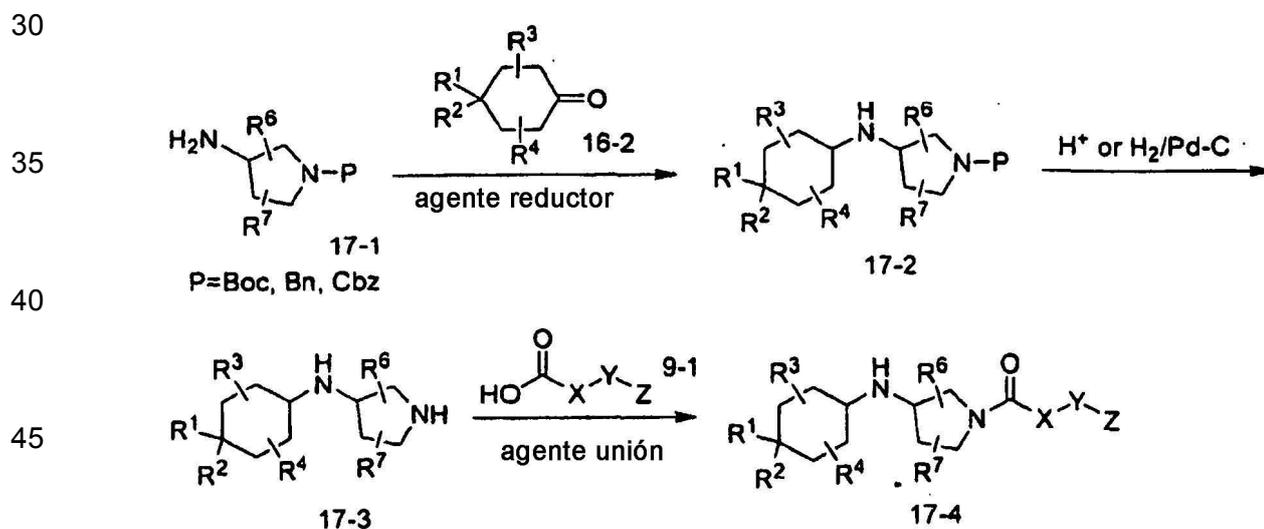
Esquema 16



25

Alternativamente, los compuestos de la fórmula I pueden prepararse usando una secuencia perfilada en el Esquema 17. La aminación reductora de los derivados de aminopirrolidina de la fórmula 17-1 con una cetona de la fórmula 16-2 da lugar a la amina secundaria 17-2. Después de la retirada del grupo protector P (P=Boc, bencilo o Cbz) usando un ácido o mediante hidrogenación usando un catalizador tal como Pd-C, la amina resultante 17-3 se condensa con un ácido carboxílico de la fórmula 9-1 para proporcionar los compuestos de la fórmula 17-4.

Esquema 17



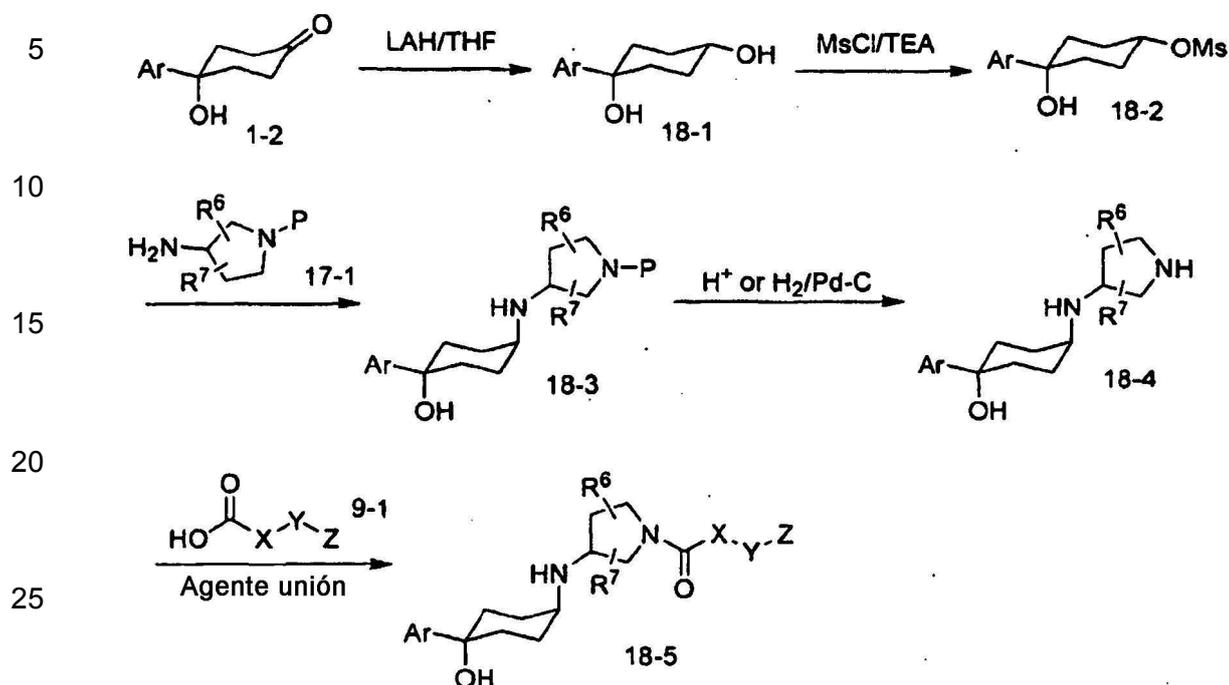
55

Alternativamente, los compuestos de la fórmula I pueden prepararse usando una secuencia perfilada en el Esquema 18. La reducción de la ciclohexanona 1-2 con un agente reductor tal como hidruro de aluminio de litio produce el *cis* diol 18-1. Después de convertir el alcohol secundario a un mesilato, el mesilato resultante 18-2 se desplaza con un derivado de aminopirrolidina de la fórmula 17-1 para dar el derivado de *trans* 4-amino-ciclohexanol de la fórmula 18-3. La retirada del grupo protector usando un ácido o mediante hidrogenación seguida de unión de la amina resultante con un ácido carboxílico de la fórmula 9-1 permite compuestos de la fórmula 18-5.

60

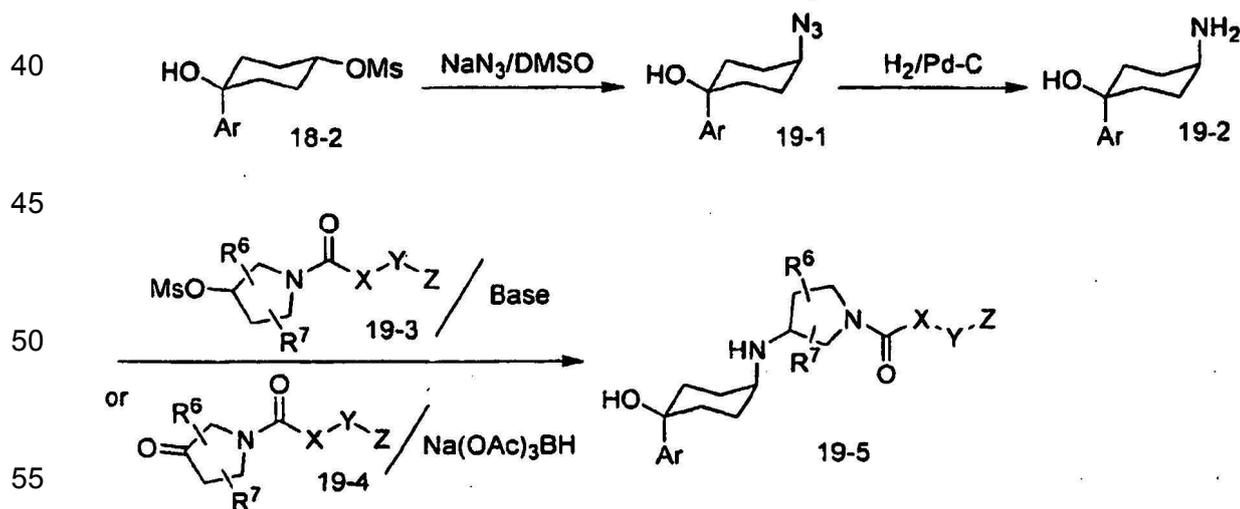
65

Esquema 18



Alternativamente, los compuestos de la fórmula I pueden sintetizarse de acuerdo con el Esquema 19. El desplazamiento del mesilado **18-2** con azida de sodio da lugar al intermediario azido **19-1** que se reduce a una amina mediante hidrogenación usando un catalizador tal como Pd-C. El desplazamiento del mesilato de la fórmula **19-3** con la amina resultante **19-2** o aminación reductora de **19-2** con una cetona de la fórmula **19-4** permite compuestos de la fórmula **19-5**.

Esquema 19



Los compuestos de la presente divulgación son moduladores del receptor MCP-1, por ejemplo, antagonistas, y son capaces de inhibir el enlace de MCP-1 con su receptor. Sorprendentemente, los compuestos bloquean la migración de célula T in vitro, y tiene efectos dramáticos en el reclutamiento de células inflamatorias en múltiples modelos de enfermedades inflamatorias. Por lo tanto, los compuestos de la fórmula I son útiles como agentes para el tratamiento de enfermedad inflamatoria, especialmente aquellos asociados con acumulación de linfocito y/o monocito, tal como artritis, artritis reumatoide, esclerosis múltiple, dolor neuropático, aterosclerosis y rechazo de trasplante. Además, esos compuestos pueden usarse en el tratamiento de trastornos de hipersensibilidad alérgica tales como asma y rinitis alérgica caracterizada por la activación de basófilos y reclutamiento de eosinófilos, así como para el tratamiento de restenosis y trastornos inmunes crónicos o agudos.

La modulación de la actividad del receptor de quimiocina, como se usa en el contexto de la presente invención, pretende abarcar antagonismo, agonismo, antagonismo parcial y/o agonismo parcial de la actividad asociadas con un receptor particular de quimiocina, preferentemente el receptor CCR2. El término composición como se usa en el presente documento pretende incluir un producto que comprende los ingredientes en las cantidades específicas, así como cualquier producto que resulte, directamente o indirectamente, de la combinación de los ingredientes especificados en las cantidades especificadas. Por farmacéuticamente aceptable se entiende que el transportador, diluyente o excipiente debe ser compatible con los otros ingredientes de la formulación y no perjudicial para el receptor de los mismos.

Los compuestos de la fórmula I de la presente divulgación, y composiciones de los mismos son útiles en la modulación de la actividad del receptor de quimiocina, particularmente CCR2. Por consiguiente, los compuestos de la presente invención son aquellos que inhiben al menos una función o característica de una proteína CCR2 de mamífero, por ejemplo, una proteína CCR2 de humano. La habilidad de un compuesto para inhibir tal función puede demostrarse en un ensayo de unión (por ejemplo, unión de ligando o unión de promotor), un ensayo de señalización (por ejemplo, activación de una proteína G de mamífero, inducción de aumento rápido y transitorio en la concentración de calcio libre citosólico) y/o función de respuesta celular (por ejemplo, estimulación de quimiotaxis, excitosis o liberación mediadora inflamatoria mediante leucocitos).

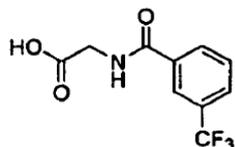
La invención se ilustra mediante los siguientes ejemplos, que no pretenden ser limitativos de ninguna manera.

EJEMPLOS

Los reactivos y disolventes usados más abajo pueden obtenerse de fuentes comerciales tales como Aldrich Chemical Co. (Milwaukee, Wis., Estados Unidos de America). La espectrometría de masas se presenta como la proporción de masa sobre carga, seguida por la abundancia relativa de cada ión (en paréntesis). En las tablas, se presenta un único valor m/e para el ión M+H (o, como se señala, M-H) que contiene los isótopos atómicos más comunes. Los patrones del isótopo corresponden a la fórmula esperada en todos los casos.

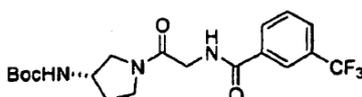
Ejemplo 1

Etapa A



(3-Trifluorometil-benzolamino)ácido acético. A una solución de agitación rápida de glicina (15,014 g, 0,20 mol) en MeCN (400 mL) y 2 M NaOH (250 mL) a 0 °C se añadió lentamente una solución de 3-(trifluorometil)-benzoil cloruro (41,714 g, 0,20 mol) en 75 mL de MeCN durante 30 minutos. La solución amarilla turbia se agitó a 0 °C durante 30 minutos. La mezcla de la reacción se acidificó con 3 M HCl a pH = 3, seguido de la retirada de MeCN en un evaporador rotatorio. La mezcla resultante se extrajo después con EtOAc (400 mL x 3). Las capas orgánicas combinadas se secaron, filtraron y concentraron para dar un sólido amarillo claro (48,53 g), que se trituró con tolueno (500 mL). Después de la filtración, el producto sólido se lavó con tolueno frío hasta que el filtrado fue incoloro. Después de secarse bajo vacío alto durante el fin de semana, se ofreció un producto de polvo blanco: 44,60 g (90%). MS (M-H+) = 248,1. ¹H NMR (DMSO-d₆) δ 12,70 (br s, 1 H), 9,17 (m, 1H), 8,20 (dd, 2H), 7,94 (dd, 1H), 7,78 (m, 1H), 3,97 (d, 2H).

Etapa B

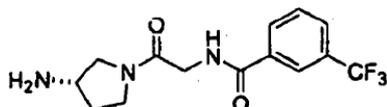


tert-Butil [(3S)-1-((3-(Trifluorometil)benzoil)amino)acetil] pirrolidin-3-il]carbamato. A una solución de ácido carboxílico (2,7 g, 11 mmol) de la etapa A y tert-butil (3S)-pirrolidin-3-ilcarbamato (2,0 g, 11 mmol) en DMF (30 mL) enfriado en un baño de hielo se añadió BOP (5 g, 11 mmol) seguido de trietilamina (3 mL, 22 mmol). La mezcla de dejó templar a temperatura y se agitó durante la noche. Se añadió acetato de etilo (150 mL). La solución resultante se lavó con NaHCO₃ y con salmuera cada tres veces, se secó sobre MgSO₄ y se concentró. La

cromatografía en gel de sílice eluyendo con EtOAc proporcionó 4,4 g (96%) del producto deseado. MS (M-Boc-H)⁺ 316.

Etapa C

5



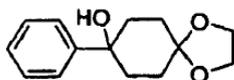
10

N-(2-((3S)-3-Aminopirrolidin-1-il)-2-oxoetil)-3-(trifluorometil) benzamida. El producto anterior (4,2 g) se disolvió en 4 N HCl/dioxan (30 mL). Después de agitarse durante 1 hora a temperatura ambiente, la solución se concentró para proporcionar 4,0 g del compuesto título. MS (M+H)⁺ 316

15

Etapa D

20



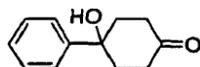
25

8-Fenil-1,4-dioxaspiro[4,5]decan-8-ol. A una solución de 1,4-ciclohexanona mono-etileno cetal (8,1 g, 50 mmol) en THF (20 mL) a 10 °C se añadió a 1 M solución de bromuro de magnesio de fenilo en THF (70 mL, 70 mmol). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas antes de enfriarla con solución NH₄Cl saturado. La solución se extrajo con EtOAc 3 veces. La fase orgánica combinada se lavó con salmuera, se secó sobre MgSO₄ y se concentró. La cromatografía en gel de sílice eluyendo 40% con EtOAc/hexanos proporcionó 9,5 g (81%) del producto deseado. MS (M+H)⁺ 234.

30

Etapa E

35

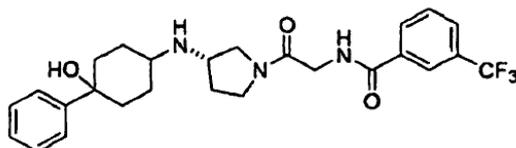


40

4-Hidroxi-4-fenilciclohexanona. El producto anterior se disolvió en THF (50 mL). A él se añadió 10% HCl/H₂O (50 mL). La solución se agitó a temperatura ambiente durante la noche y se extrajo con EtOAc tres veces. Los extractos combinados se lavaron con salmuera, se secaron sobre MgSO₄ y se concentraron para dar el compuesto del título como un sólido blanco. MS (M+H)⁺ 191.

Etapa F

45



50

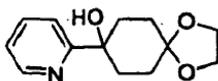
N-(2-((3S)-3-((4-Hidroxi-4-fenilciclohexil)amino)pirrolidin-1-il)-2-oxoetil)-3-(trifluorometil)benzamida. A una solución del intermediario de pirrolidina de la etapa C (0,3 g, 0,85 mmol) y la cetona de la etapa E (0,16 g, 0,85 mmol) en THF (5 mL) se añadió Na(OAc)₃BH (0,35 g, 2,5 mmol) seguido de trietilamina (0,2 mL, 1,5 mmol). La reacción continuó a temperatura ambiente durante la noche y se enfrió con la adición de una solución de NaHCO₃ saturada. La solución resultante se extrajo con EtOAc y la capa de EtOAc se secó sobre MgSO₄ y se concentró. La separación sobre gel de sílice eluyendo con 10% a 30% MeOH/EtOAc proporcionó los isómeros *cis* (sitio que se mueve rápido) y *trans* (sitio que se mueve lento) del compuesto del título. MS (M+H)⁺ 490.0.

60

Ejemplo 2

Etapa A

65

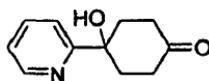


5

10 **8-Piridin-2-il-1,4-dioxaespiro[4.4]decan-8-ol.** A una solución de 2-bromopiridina (14 g, 88,6 mmol) en éter de anhidro (300 mL) enfriado a $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ se añadió lentamente una solución de 2,5 M litio de n-butilo (36 mL). Después de la adición, la agitación continuó a $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ durante 1 hora. A ella se añadió lentamente una solución de 1,4-ciclohexanodiona mono-etileno cetal (15 g, 96 mmol) en éter de anhidro (300 mL). Cuando la adición se completó, la mezcla se dejó templar a $0\text{ }^{\circ}\text{C}$ y la agitación continuó durante 1 horas. La reacción se enfrió con la adición de una solución acuosa (100 mL) de cloruro de amonio (4,5 g). La fase orgánica se separó y la fase acuosa se extrajo con cloruro de metileno 4 veces. Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre MgSO_4 y se concentraron. La cristalización de EtOAc proporción 7 g del producto deseado. El líquido madre se purificó sobre gel de sílice eluyendo con 10% MeOH/EtOAc para dar 3 g del producto deseado. MS $(\text{M}+\text{H})^+$ 236.0.

Etapa B

20

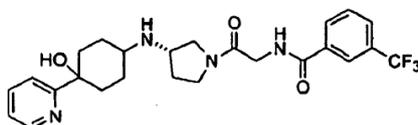


25 **4-Hidroxi-4-(piridin-2-il)ciclohexanona.** El producto anterior se disolvió en THF (30 mL) y una solución 3N de HCl en agua (30 mL). La mezcla se agitó a $50\text{ }^{\circ}\text{C}$ durante 3 horas. Después de enfriamiento a temperatura ambiente, se añadió NaHCO_3 a la solución con agitación hasta que dejó de haber burbujas. La fase orgánica se separó y la fase acuosa se extrajo con EtOAc tres veces. La fase orgánica combinada se secó sobre MgSO_4 y se concentró. El residuo se trituró con EtOAc para dar 5,5 g del compuesto del título. MS $(\text{M}+\text{H})^+$ 192.

30

Etapa C

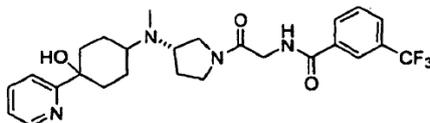
35



40 **N-(2-((3S)-3-((4-Hidroxi-4-piridin-2-il)ciclohexil)amino)pirrolidin-1-il)-2-oxoetil)-3-(trifluorometil)benzamida.** El compuesto del título se preparó mediante aminación reductora de la cetona obtenida anteriormente con el derivado de pirrolidina obtenido de la etapa C en el Ejemplo 1 usando un procedimiento análogo al descrito en la etapa F, Ejemplo 1. MS $(\text{M}+\text{H})^+$ 491.

45 Ejemplo 3

50



55 **N-(2-((3S)-3-((4-Hidroxi-4-piridin-2-il)ciclohexil)(metil)amino)pirrolidin-1-il)-2-oxoetil)-3-(trifluorometil)benzamida.** A una solución de N-(2-((3S)-3-((4-hidroxi-4-piridin-2-il)ciclohexil)amino)pirrolidin-1-il)-2-oxoetil)-3-(trifluorometil)benzamida (0,49 mg, 0,1 mmol) y formaldehído (0,3 mL, 37% solución de agua) en THF (2 mL) se añadió $\text{Na}(\text{OAc})_3\text{BH}$ (64 mg, 0,3 mmol). Después de agitarse a temperatura ambiente durante la noche, la reacción se enfrió con la adición de solución NaHCO_3 saturada. La solución resultante se extrajo con EtOAc y la capa de EtOAc se secó (MgSO_4) y concentró. La purificación mediante preparación HPLC proporcionó el compuesto del título como una sal TFA. MS $(\text{M}+\text{H})^+$ 505.

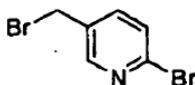
60

65

Ejemplo 4

Etapa A

5

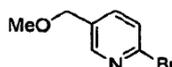


10 **2-Bromo-5-bromometilpiridina.** 2-Bromo-5-metilpiridina (5,00 g, 29,1 mmoles) y N-bromosuccinimida (5,22 g, 29,3 mmoles) se disolvieron en tetracloruro de carbono (40 mL) bajo nitrógeno. Se añadió peróxido de benzoilo (0,35 g, 1,4 mmoles) y la mezcla se calentó a reflujo durante cuatro horas, la mezcla se enfrió a temperatura ambiente, filtró y lavó con $\text{NaHCO}_3/\text{H}_2\text{O}$. La mezcla se adsorbió en gel de sílice y se sometió a cromatografía eluyendo con un gradiente de hexano a 10% acetato de etilo/hexano. Las fracciones puras se combinaron y concentraron para proporcionar el producto deseado mono-brominado como un sólido amarillo pálido, 3,60 g (49%). LC/MS $(\text{M}+\text{H})^+$ $m/z = 249,8, 251,8, 253,8$.

15

Etapa B

20



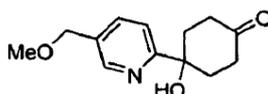
25 **2-Bromo-5-(metoximetil)piridina.** 2-Bromo-5-bromometil-piridina, 4 (3,58 g, 14,3 mmoles) se disolvió en metanol (20 mL) bajo nitrógeno. Se añadió metóxido de sodio (0,89 g, 15,7 mmoles, 95%) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente. Después de 3 horas, el metanol se introdujo en un evaporador rotatorio y el residuo se disolvió en diclorometano y se lavó con agua. El extracto orgánico se adsorbió en gel de sílice y se sometió a cromatografía. La columna se eluyó con un gradiente de hexano a 20% acetato de etilo/hexano. Las fracciones puras se combinaron y concentraron para proporcionar el compuesto del título como un aceite incoloro, 2,62 g (90%). LC/MS $(\text{M}+\text{H})^+$ $m/z = 202,0$.

30

Etapa C

35

40



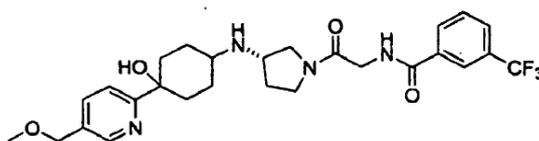
45 **4-Hidroxi-4-[5-(metoximetil)piridin-2-il]ciclohexano.** Una solución de 2-bromo-5-(metoximetil)piridina (2,61 g, 12,9 mmoles) se disolvió en THF seco (40 mL) bajo nitrógeno y se enfrió a $-78\text{ }^\circ\text{C}$. Se añadió n-butilitio (6,20 mL, 15,5 mmoles, 2,5 M en hexano) en forma de gotas durante 10 minutos para formar una solución negra. Después de 15 minutos, se añadió una solución de 1,4-dioxo-espiro[4.5]decan-8-uno (2,21 g, 14,1 mmoles) en THF en forma de gotas durante 2 minutos y la mezcla se templó gradualmente a temperatura ambiente durante 3 horas. TLC (50% acetato de etilo/hexano) y LC/MS indicó una conversión completa. Se añadió HCL acuoso (14 mL, 6,0 M) y la mezcla se agitó durante 3 horas a temperatura ambiente y después se adsorbieron extractos combinados en gel de sílice y se sometió a cromatografía. La columna se eluyó con un gradiente de hexano a 40% acetato de etilo/hexano. Las fracciones puras se combinaron y concentraron para proporcionar el compuesto del título como un sólido amarillo pálido, 1,00 g (33%). LC/MS $(\text{M}+\text{H})^+$ $m/z = 236,1$.

50

55

Etapa D

60



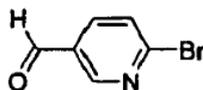
65

N-(2-((3S)-3-[(4-Hidroxi-4-[5-(metoximetil)piridin-2-il]ciclohexil)amino]pirrolidin-1-il)-2-oxoetil)-3-(trifluorometil)benzamida. El compuesto del título se preparó a partir de la cetona de la etapa C usando un procedimiento análogo al descrito para el Ejemplo 1. MS (M+H)⁺ 535.

5 Ejemplo 5

Etapa A

10



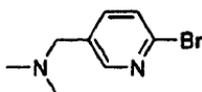
15

6-Bromo-piridina-3-carbaldehído. 2,5-Dibromopiridina 9,48 g (40 mmol) se disolvió en 60 mL de THF y 150 mL de éter de anhidro. Después la solución se enfrió a -78 °C, 16 mL de n-butilitio (2,5 M; 40 mmol) se vertió lentamente a través de una jeringa en 30 minutos. Después de agitarse a -78 °C durante 30 minutos, se añadió N,N-dimetilformadida (3,5 g, 48 mmol). La mezcla de la reacción se calentó a temperatura ambiente durante dos horas y después se enfrió con la adición de 10 ml de agua. La mezcla se extrajo dos veces usando EtOAc. Los extractos combinados se secaron y concentraron. Después de columna de flash usando 30-40% EtOAc en hexano, se obtuvieron 2,80 g de sólido blanco (28% producción), MS: (M+H)⁺ 186,0, 188,0.

20

Etapa B

25



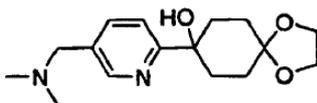
30

1-(6-Bromopiridin-3-il)-N,N-dimetilmetanamina. A una solución de tetraisopropóxido de titanio (6,4 g, 22 mmol) y 2,0 M de dimetilamina en metanol (22 mL, 44 mmol), se añadió 6-bromo-piridina-3-carbaldehído (2,10 g, 11 mmol) en 20 mL de metanol. Después de agitarse a temperatura ambiente durante 5 horas, se añadió borohidruro de sodio (0,43 g, 11 mmol) y la mezcla se agitó durante la noche. La reacción se enfrió con la adición de 10 mL de agua y se extrajo dos veces usando EtOAc. Los extractos combinados se secaron y concentraron. Después de columna de flash usando 20-40% de metanol en EtOAc y 0,5% NH₄OH, se obtuvo 1,15 g de aceite (47% producción), MS: (M+H)⁺ 214,0, 216,0.

35

Etapa C

40



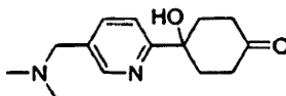
45

8-{5-[(Dimetilamino)metil]piridin-2-il}-1,4-dioxaspiro[4.5]decan-8-ol. 1-(6-Bromopiridin-3-il)-N,N-dimetilmetanamina (1,15 g, 5,4 mmol) se disolvió en 30 mL de THF y 80 mL de éter de anhidro. Después la solución se enfrió a -78 °C, se vertieron 2,60 mL de n-butilitio (2,5 M, 6,40 mmol) lentamente a través de una jeringa en 10 minutos. Después de agitarse a -78 °C durante 30 minutos, se añadió 1,4-ciclohexanodiona mono-etileno cetal (1,01 g, 6,4 mmol). La mezcla de la reacción se dejó templar a temperatura ambiente durante dos horas y después se enfrió con la adición de 10 mL de agua. La mezcla se extrajo dos veces usando EtOAc. Los extractos combinados se secaron y concentraron. Después de columna de flash usando 20-40% de metanol en EtOAc y 0,5% NH₄OH, se obtuvo 0,85 g de aceite (54% producción), MS: (M+H)⁺ 293,2,0.

50

Etapa D

55



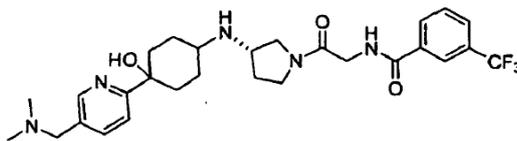
60

4-{5-[(Dimetilamino)metil]piridin-2-il}-4-hidroxiciclohexanona. 8-{5-[(Dimetilamino)metil]piridin-2-il}-1,4-dioxaspiro[4.5]decan-8-ol (0,85 g, 2,9 mmol) se disolvió en 10 mL de THF y se añadieron 10 mL de 2 N de solución HCl. Después de agitar durante dos horas, la mezcla de la reacción se neutralizó a pH~8-9 con la adición de una solución acuosa NaHCO₃ saturada y se extrajo usando EtOAc. Los extractos combinados se secaron y concentraron para obtener 0,37 g de sólido blanco (51% producción), MS: (M+H)⁺ 249,2.

65

Etapa E

5



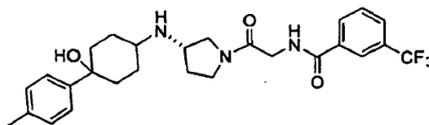
10 N-(2-((3S)-3-((4-(5-(Dimetilamino)metil]piridin-2-il}4-hidroxiciclohexil)amino]pirrolidin-1-il)-2-oxoetil)-3-(trifluorometil)benzamida. El compuesto del título se preparó a partir de la cetona anterior siguiendo el procedimiento descrito para el Ejemplo 1. MS (M+H)⁺ 548.

15 Los siguientes Ejemplos 6-13 se prepararon de una manera similar a los 5 ejemplos anteriores.

15

Ejemplo 6

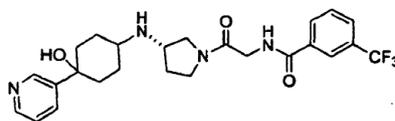
20



25 N-(2-((3S)-3-[[4-Hidroxi-4-[4-(metilfenil)ciclohexil]amino]pirrolidin-1-il]-2-oxoetil)-3-(trifluorometil)benzamida. MS (M+H)⁺ 504.

Ejemplo 7

30



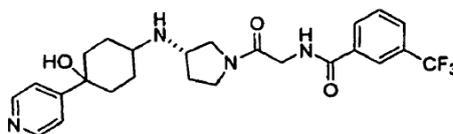
35

40 N-(2-((3S)-3-[[4-Hidroxi-4-piridin-3-ilciclohexil]amino]pirrolidin-1-il)-2-oxoetil)-3-(trifluorometil)benzamida. MS (M+H)⁺ 491.

40

Ejemplo 8

45



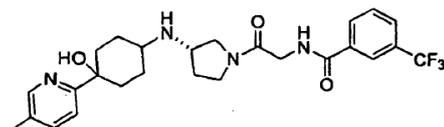
50

55 N-(2-((3S)-3-[[4-Hidroxi-4-piridin-4-ilciclohexil]amino]pirrolidin-1-il)-2-oxoetil)-3-(trifluorometil)benzamida. MS (M+H)⁺ 491.

Ejemplo 9

55

60

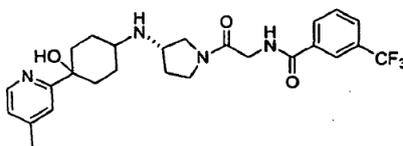


65 N-[2-((3S)-3-((4-Hidroxi-4-[5-metilpiridin-2-il]ciclohexil]amino]pirrolidin-1-il)-2-oxoetil)-3-(trifluorometil)benzamida. MS (M+H)⁺ 505.

65

Ejemplo 10

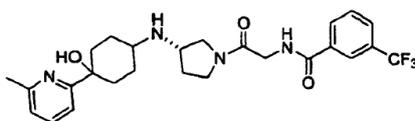
5



10 N-[2-((3S)-3-((4-Hidroxi-4-[4-metilpiridin-2-il)ciclohexil]amino)pirrolidin-1-il)-2-oxoetil]-3-(trifluorometil)benzamida. MS (M+H)⁺ 505.

Ejemplo 11

15

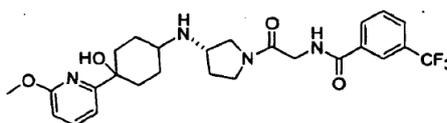


20

N-[2-((3S)-3-((4-Hidroxi-4-[6-metilpiridin-2-il)ciclohexil]amino)pirrolidin-1-il)-2-oxoetil]-3-(trifluorometil)benzamida. MS (M+H)⁺ 505.

Ejemplo 12

30

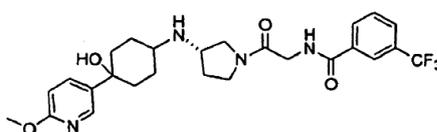


35 N-[2-((3S)-3-((4-Hidroxi-4-(6-metoxipiridin-2-il)ciclohexil]amino)pirrolidin-1-il)-2-oxoetil]-3-(trifluorometil)benzamida. MS (M+H)⁺ 521.

Ejemplo 13

40

45



50

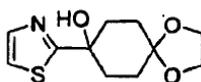
N-[2-((3S)-3-((4-Hidroxi-4-(6-metoxipiridin-3-il)ciclohexil]amino)pirrolidin-1-il)-2-oxoetil]-3-(trifluorometil)benzamida. MS (M+H)⁺ 521.

Ejemplo 14

55

Etapa A

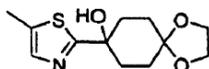
60



65 **8-(1,3-Tiazol-2-il)-1,4-dioxaspiro[4.5]decan-8-ol.** Una solución de n-butilitio (8,1 mL de 1,6 M solución en hexano, 12,92 mmol) se añadió a tiazol (1,0 g, 11,75 mmol) en THF (10 mL) a -78 °C con agitación bajo N₂. Después de agitarse a -78 °C durante 1 hora, se añadió una solución de 1,4-ciclohexanodiona mono-etileno cetal (1,84 g, 11,75 mmol) en THF (10 mL) a la solución del compuesto litiado por medio de una jeringa y se agitó durante 2 horas a -78 °C. Se añadió agua (5 mL), y la mezcla de la reacción se calentó a temperatura ambiente y se extrajo usando

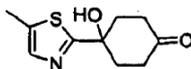
EtOAc (3x). Las capas orgánicas combinadas se secaron (MgSO_4), filtraron y concentraron *in vacuo* y se sometieron a cromatografía para producir 2,531 g de 8-(1,3-tiazol-2-il)-1,4-dioxaspiro[4.5]decan-8-ol en 89% de producción. MS (EI) $(\text{M}+\text{H})^+$ 242,2.

5 Etapa B



10 **8-(5-Metil-1,3-tiazol-2-il)-1,4-dioxaspiro[4.5]decan-8-ol.** una solución de n-butilitio (5,70 mL de 1,6 M solución en hexano, 9,12 mmol) se añadió a 8-(1,3-tiazol-2-il)-1,4-dioxaspiro[4.5]decan-8-ol (1,00 g, 4,14 mmol) en THF (10 mL) a -78°C con agitación bajo N_2 . Después de agitarse a -78°C durante 1 hora, se añadió ioduro de metilo (0,71 mL, 9,12 mmol) a la solución del compuesto litiado por medio de una jeringa y se agitó durante 2 horas a -78°C . La mezcla de la reacción se dejó templar a temperatura ambiente lentamente y se agitó durante la noche. Se añadieron agua y EtOAc. La capa acuosa se extrajo con EtOAc (3x). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con NaCl saturado, secaron (MgSO_4), filtraron, concentraron y se sometieron a cromatografía de flash usando 20% EtOAc/hexano para dar 0,77 g del compuesto del título en 71% de producción. MS (EI) $(\text{M}+\text{H})^+$ 256,1.

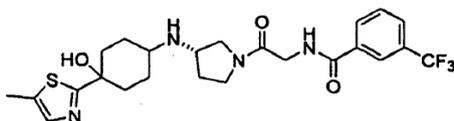
20 Etapa C



25 **4-Hidroxi-4-[5-(metil-1,3-tiazol-2-il)ciclohexanona.** Una solución de 8-(5-Metil-1,3-tiazol-2-il)-1,4-dioxaspiro[4.5]decan-8-ol (1,0 g, 4,14 mmol) en 20 mL de THF/3 N HCl (1:1) se agitó durante 1 hora a 50°C . Después de enfriamiento a temperatura ambiente, la mezcla se trató con Na_2CO_3 a pH 8 y se extrajo con EtOAc (3x). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con solución NaCl saturada, secaron (MgSO_4), y concentraron para dar 0,82 g de 4-hidroxi-4-[5-(metil-1,3-tiazol-2-il)ciclohexanona en 99% de producción. MS (EI) $(\text{M}+\text{H})^+$ 212,2.

Etapa D

35

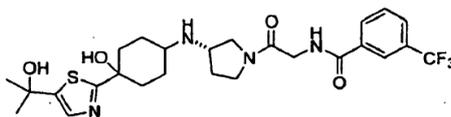


40 **3-(Trifluorometil)-N-[2-((3S)-3-[[4-hidroxi-4-(5-metil-1,3-tiazol-2-il)ciclohexil]amino]pirrolidin-1-il]-2-oxoetil]-benzamida.** El compuesto del título se preparó a partir de la cetona de la etapa C usando un procedimiento similar al descrito en el Ejemplo 1. MS (EI) $(\text{M}+\text{H})^+$ 511,1.

Los siguientes Ejemplos 15-16 se prepararon de una manera similar al del Ejemplo 14

50 Ejemplo 15

55

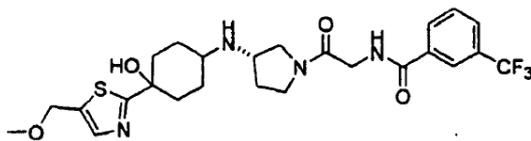


60 **3-(Trifluorometil)-N-[2-((3S)-3-[[4-hidroxi-4-(5-(1-hidroxi-1-metiletil)-1,3-tiazol-2-il)ciclohexil]amino]pirrolidin-1-il]-2-oxoetil]-benzamida.** MS (EI) $(\text{M}+\text{H})^+$ 555,2.

65

Ejemplo 16

5

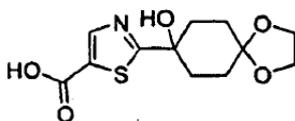


10 3-(Trifluorometil)-N-[2-((3S)-3-((4-hidroxi-4-(5-(metoximetil)-1,3-tiazol-2-il)ciclohexil)amino)pirrolidin-1-il]-2-oxoetil]-benzamida. MS (EI) (M+H)⁺ 541,1.

Ejemplo 17

15 Etapa A

20



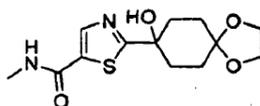
25

30

2-(8-Hidroxi-1,4-dioxapirol[4.5]dec-8-il)-1,3-tiazol-4-ácido caboxílico. Una solución de n-butilitio (17,1 mL de 1,6 M solución en hexano, 27,35 mmol) se añadió a 8-(1,3-tiazol-2-il)-1,4-dioxaspiro[4.5]decan-8-ol (3,00 g, 12,43 mmol) en THF (50 mL) a -78 °C con agitación bajo N₂. Después de agitar a -78 °C durante 1 hora, se añadió hielo seco (10 g, 227 mmol) a la solución de compuesto litiado y se agitó durante 2 horas a -78 °C. Se añadió agua y la solución se templó a temperatura ambiente. La mezcla se trató después con 1N HCl a pH 3 a 4 y se extrajo con EtOAc (3x). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con solución NaCl saturada, secaron (MgSO₄), y concentraron y sometieron a cromatografía (EtOAc a 1% AcOH/EtOAc) para dar 3,23 g de 2-(8-hidroxi-1,4-dioxapirol[4.5]dec-8-il)-1,3-tiazol-4-ácido caboxílico. MS (EI) (M+H)⁺ = 286,0.

Etapa B

35



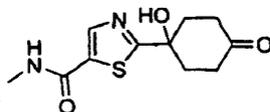
40

45

2-(8-Hidroxi-1,4-dioxapirol[4.5]dec-8-il)-N-metil-1,3-tiazol-4-carboxamida. A una solución agitada de 2-(8-Hidroxi-1,4-dioxapirol[4.5]dec-8-il)-1,3-tiazol-4-ácido caboxílico (0,30 g, 1,05 mmol) y metilamina (2M en THF, 2 mL, 4 mmol) en CH₂Cl₂ (10 mL) se añadió Et₃N (0,5 mL, 3,6 mmol) seguido de EDC (0,242 g, 1,262 mmol) y HOBt (0,193 g, 1,26 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche. Después la mezcla de la reacción se diluyó con EtOAc y se lavó con Na₂CO₃ saturado y salmuera. La capa orgánica se lavó (MgSO₄), concentró y se sometió a cromatografía de flash (50% EtOAc/hexanos) para dar 0,16 g del compuesto del título en 50% de producción. MS (EI) (M+H)⁺ = 299,0.

Etapa C

50

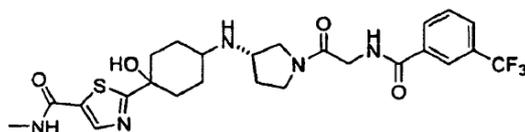


55

2-(1-Hidroxi-4-oxociclohexil)-N-metil-1,3-tiazol-4-carboxamida. El compuesto del título se preparó mediante conversión del cetal de la etapa B a una cetona usando un procedimiento similar al descrito en la etapa C del Ejemplo 14. MS (EI) (M+H)⁺ = 255,0.

Etapa D

60



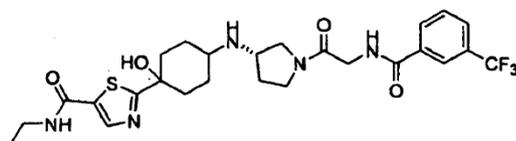
65

2-(1-Hidroxi-4-[[[(3S)-1-[[[3-(trifluorometil)benzoi]amino]acetil]pirrolidin-3-il]amino]ciclohexil]-N-metil-1,3-tiazol-5-carboxamida. El compuesto del título se preparó a partir de la cetona de la etapa C usando el método descrito para el Ejemplo 1. MS (EI) (M+H)⁺ = 553.

5 Los siguientes Ejemplos 18-19 se prepararon de una manera similar a la del Ejemplo 17.

Ejemplo 18

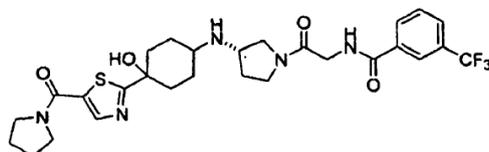
10



15 N-Etil-2-(1-hidroxi-4-[[[(3S)-1-[[[3-(trifluorometil)benzoi]amino]acetil]pirrolidin-3-il]amino]ciclohexil]-N-metil-1,3-tiazol-5-carboxamida. MS (EI) (M+H)⁺ = 567,1.

Ejemplo 19

20



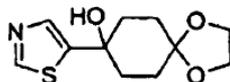
25

N-{2-[[[(3S)-3-[[[4-Hidroxi-4-(5-(pirrolidin-1-ilcarbonil)-1,3-tiazol-2-il]ciclohexil]amino]pirrolidin-1-il]-2-oxoetil]-3-(trifluorometil)benzamida. MS (M+H)⁺ 594,1.

30 Ejemplo 20

Etapa A

35



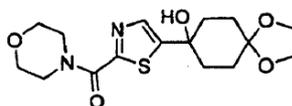
40

8-(1,3-Tiazol-5-il)-1,4-dioxapirol[4.5]dec-8-ol. Se añadió 2-TMS-tiazol (2,5 g, 15,89 mmol) a una solución de n-butilitio (11,9 mL de 1,6 M solución en hexano, 19,07 mmol) en THF (20 mL) a -78 °C agitando bajo N₂. Después de agitarse a -78 °C durante 0,5 horas, se añadió una solución de 1,4-ciclohexanodiona mono-etileno cetal (2,48 g, 15,89 mmol) en THF (20 mL) a la solución de compuesto litiado por medio de jeringa durante 1 hora a -78 °C. Se añadieron agua (5 mL) y EtOAc, y la mezcla de la reacción se calentó a temperatura ambiente y se extrajo usando EtOAc (3x). Las capas orgánicas combinadas se secaron (MgSO₄), filtraron y cristalizaron de EtOAc para producir 3,4 g de 8-(1,3-Tiazol-5-il)-1,4-dioxapirol[4.5]dec-8-ol en 90% de producción. MS (EI) (M+H)⁺ = 242,1.

45

Etapa B

50



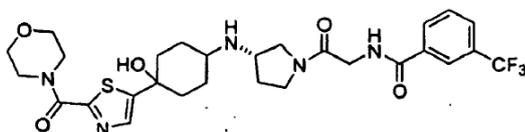
55

4-Hidroxi-4-[2-(morfolin-4-ilcarbonil)-1,3-tiazol-5-il]ciclohexanona. Una solución de n-butilitio (2,90 mL de 1,6 M en hexano, 4,64 mmol) se añadió a 8-(1,3-Tiazol-5-il)-1,4-dioxapirol[4.5]dec-8-ol (1,00 g, 4,10 mmol) en THF (20 mL) a -78 °C bajo N₂. Después de agitarse a -78 °C durante 1 hora, se añadió cloruro 4-morfolineacarbonilo (0,93 g, 6,15 mmol) a la solución del compuesto litiado mediante jeringa y se agitó durante 2 horas a -78 °C. Se añadió agua (5 mL), y la mezcla de la reacción se calentó a temperatura ambiente. La mezcla de la reacción se diluyó con agua y EtOAc. La capa acuosa se extrajo con EtOAc (3x). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, secaron (Na₂SO₄), y se concentraron para dar el intermediario de cetal. Después, este intermedio se trató con 20 mL de THF/1N HCl (1:1) durante la noche a temperatura ambiente. La solución de la reacción se justificó a pH 10 con Na₂CO₃ y se extrajo con EtOAc (3x). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, secaron (Na₂SO₄), concentraron y sometieron a cromatografía de flash usando 20% EtOAc/hexanos para producir 309 mg del compuesto del título. MS (EI) (M+H)⁺ = 311,0.

65

Etapa C

5

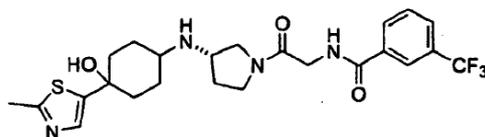


10 3-(Trifluorometil)-N-{2-[(3S)-3-{[4-hidroxi-4-(2-(metoximetil)-1,3-tiazol-5-il)]ciclohexil}amino]pirrolidin-1-il]-2-oxoetil}-benzamida. El compuesto del título se preparó a partir de la cetona de la etapa B usando procedimientos similares a los del Ejemplo 14. MS (EI) (M+H)⁺ 541,1.

Los siguientes Ejemplos 21-23 se prepararon de manera similar al Ejemplo 20.

15 Ejemplo 21

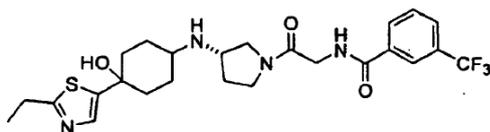
20



25 3-(Trifluorometil)-N-[2-((3S)-3-{[4-hidroxi-4-(2-metil-1,3-tiazol-5-il)]ciclohexil}amino]pirrolidin-1-il]-2-oxoetil]-benzamida. MS (EI) (M+H)⁺ 511,1.

Ejemplo 22

30

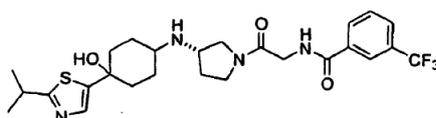


35 3-(Trifluorometil)-N-[2-((3S)-3-{[4-(2-etil-1,3-tiazol-5-il)-4-hidroxiciclohexil]amino]pirrolidin-1-il]-2-oxoetil]-benzamida. MS (EI) (M+H)⁺ 525,2.

Ejemplo 23

40

45

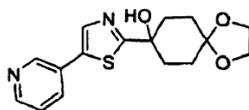


50 N-[2-((3S)-3-{[4-Hidroxi-4-(2-isopropil, 1,3-tiazol-5-il)]ciclohexil}amino]pirrolidin-1-il]-2-oxoetil]-3-(trifluorometil)benzamida. MS (EI) (M+H)⁺ 539,2.

Ejemplo 24

Etapa A

55

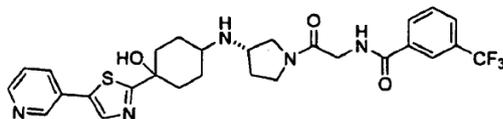


60 **8-(5-Piridin-3-il-1,3-tiazol-2-il)-1,4-dioxapirol[4.5]decan-8-ol.** Una solución de n-butilitio (7,8 mL de 1,6 M solución en hexano, 12,45 mmol) se añadió a 8-(1,3-Tiazol-5-il)-1,4-dioxapirol[4.5]decan-8-ol (1,0 g, 4,15 mmol) en THF (20 mL) a -78 °C con agitación bajo N₂. Después de agitarse a -78 °C durante 0,5 horas, se añadieron 12,5 mL de 0,5 M solución de ZnCl₂ (6,23 mmol) en THF. La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 0,5 oras y se añadió una mezcla de 3-bromopiridina (0,40 mL, 4,15 mmol) y PdCl₂(PPh₃)₂ (0,11 g, 0,16 mmol) en 5 mL de THF por medio de jeringa. Después de reflujo durante la noche la reacción se enfrió con 10 mL de solución NH₄Cl saturada. La capa acuosa se extrajo usando EtOAc (3x). Las capas orgánicas combinadas se secaron (MgSO₄), filtraron y

65

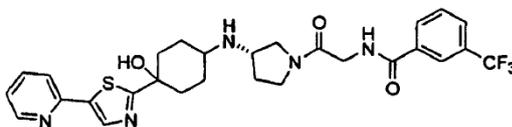
concentraron en vacío y se sometieron a cromatografía para producir 0,68 g del compuesto del título en 52% de producción. MS (EI) calcd (M+H)⁺ 319,1; encontrado: 319,1.

Etapa B



N-[2-((3S)-3-((4-Hidroxi-4-(5-piridin-3-il-1,3-tiazol-2-il)ciclohexil)metil)pirrolidin-1-il)-2-oxoetil]-3-(trifluorometil)benzamida. El título del compuesto se preparó a partir del cetal de la etapa A siguiendo el procedimiento descrito en el Ejemplo 14. MS (EI) (M+H)⁺ 574,2.

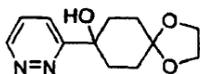
Ejemplo 25



N-[2-(((3S)-1-[4-Hidroxi-4-(5-piridin-2-il-1,3-tiazol-2-il)ciclohexil]pirrolidin-3-il)-2-oxoetil)-3-(trifluorometil)benzamida. El título del compuesto se preparó siguiendo los procedimientos descritos para el Ejemplo 24. MS (EI) (M+H)⁺ 574,2.

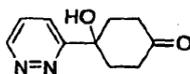
Ejemplo 26

Etapa A



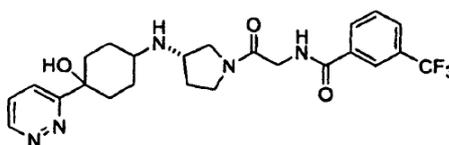
8-Piridazin-3-il-1,4-dioxaspiro[4.5]decan-8-ol. A una solución de piridazina (17,7 mmol, 1,28 mL) en THF (60 mL) se añadió litio 2,2,6,6-tetrametilpiperidina (71 mmol, 10 g) a -78 °C. La reacción se agitó después durante 6 minutos y se añadió 1,4-dioxa-espiro[4.5]decan-8-uno (71 mmol, 11 g). la reacción se agitó durante 5 horas a -78 °C en cuyo punto la reacción se enfrió usando una solución de etanol, ácido hidroclicórico y THF (30 mL, 1:1:1). La solución resultante se extrajo usando EtOAc. Las capas orgánicas se combinaron, secaron sobre MgSO₄ y concentraron. El residuo se purificó usando cromatografía de flash para permitir el alcohol deseado (44%, 1,84 g). MS (M+H)⁺ 237,1.

Etapa B



4-Hidroxi-4-piridazin-3-ilciclohexanona. Al producto de la etapa A (7,79 mmol, 1,84 g) en THF (15 mL) se añadió HCl (45 mmol, 15 mL). La reacción se agitó durante la noche y posteriormente se enfrió usando Na₂CO₃. La solución se extrajo después usando EtOAc (2 x 100 mL). Las capas orgánicas se combinaron, secaron y concentraron *in vacuo* para permitir la cetona deseada (780 mg, 52%). MS (M+H)⁺ 193,1.

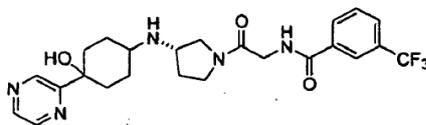
Etapa C



N-(2-((3S)-3-[4-Hidroxi-4-piridazin-3-ilciclohexil]amino)pirrolidin-1-il)-2-oxoetil]-3-(trifluorometil)benzamida. El título del compuesto se preparó a partir de la cetona de la etapa B usando un procedimiento similar al descrito para el Ejemplo 1. . MS (M+H)⁺ 492,2.

Ejemplo 27

5

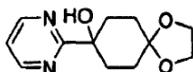


10 N-(2-((3S)-3-[4-hidroxi-4-pirazin-2-ilciclohexil]amino)pirrolidin-1-il)-2-oxoetil]-3-(trifluorometil)benzamida. El título del compuesto se preparó de una manera similar al del Ejemplo 26. MS (M+H)⁺ 492,2.

Ejemplo 28

Etapa A

15

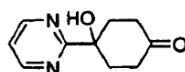


20 **8-Pirimidin-2-il-1,4-dioxa-espiro[4.5]decan-8-ol (1a)**. A una solución de 2-bromopirimidina (0,20 g, 1,258 mmol) en cloruro de metileno seco (3,0 mL) se añadió en forma de gotas 1,6 M de n-butilitio en hexano (0,86 mL) a -78 °C. La mezcla de la reacción se agitó durante 29 minutos a -78 °C y 1,4-dioxa-espiro[4.5]decan-8-ol (0,196 g, 1,26 mmol) en CH₂Cl₂ (3 mL) se añadió en forma de gotas. La reacción se agitó a -78 °C durante 50 minutos y se enfrió con una solución acuosa de NH₄Cl. Después de calentarse a temperatura ambiente, la mezcla se extrajo con CH₂Cl₂ tres veces. Los extractos combinados se secaron sobre MgSO₄, filtraron y concentraron *in vacuo* para proporcionar 0,50 g de producto crudo. La purificación con cromatografía en columna en gel de sílice eluyendo con 0->50% EtOAc en hexanos proporcionó 0,159 g (54%) de producto deseado como un sólido claro marrón-amarillo. MS (M+H)⁺ 237,2.

25

Etapa B

30

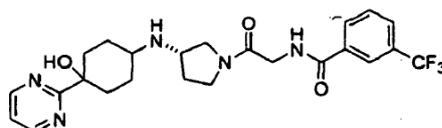


35 **4-Hidroxi-4-pirimidin-2-ilciclohexanona**. Al producto de la etapa A (190 mmol, 44 g) en THF (200 mL) se añadió solución HCl (300 mmol, 100 mL). La reacción se agitó durante 2 días después de lo cual la reacción se lavó cuidadosamente usando éter de dietilo. La capa acuosa se enfrió después usando NaOH (50%) para obtener un pH de 11. La capa acuosa se extrajo usando EtOAc (6 x 300 mL). Las capas orgánicas se combinaron y secaron sobre MgSO₄ y se concentraron *in vacuo*. La reacción se purificó mediante cromatografía de flash para permitir la cetona deseada (18 g, 49%). MS (M+H)⁺ 193,1.

40

Etapa C

45



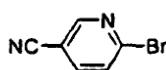
50 **N-(2-((3S)-3-[4-Hidroxi-4-pirimidin-2-ilciclohexil]amino)pirrolidin-1-il)-2-oxoetil]-3-(trifluorometil)benzamida**. El título del compuesto se preparó a partir de la cetona de la etapa B usando un procedimiento similar al del Ejemplo 1. MS (M+H)⁺ 492,2.

Ejemplo 29

55

Etapa A

60



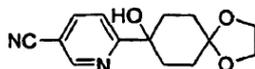
65 **6-Bromonicotinonitrilo**. Se calentó 6-Cloronicotinonitrilo (13,8 g, 100 mmol) a 145 °C en tribromuro fosfórico (150 mL) durante 32 horas. Después de enfriamiento, la mezcla se concentró *in vacuo*. Al residuo se añadió tribromuro fosfórico (150 mL), y la mezcla se calentó a 145 °C durante otras 32 horas. Después de enfriamiento, la mezcla se concentró *in vacuo*, y se añadió una mezcla de hielo-agua (500 mL). Se añadió bicarbonato sódico para neutralizar la mezcla, y el producto se extrajo con acetato de etilo (3 x 250 mL). Los extractos orgánicos combinados se lavaron

con salmuera y se secaron sobre sulfato de magnesio. El disolvente se retiró *in vacuo*, y el residuo se sometió a cromatografía (hexanos-acetato de etilo) para dar 14,9 g (81%) de 6-bromonicotinonitrilo como un sólido blanco: $^1\text{H NMR}$ (400 Hz, CDCl_3), δ 7,66 (d, $J = 11,0$ Hz, 1H), 7,80 (dd, $J = 3,1, 11,0$ Hz, 1H), 8,67 (d, $J = 3,1$ Hz, 1H); MS $(\text{M}+\text{H})^+ m/z = 183,0, 185,0$.

5

Etapa B

10



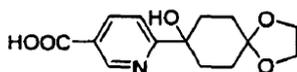
15

20

6-(8-hidroxi-1,4-dioxaespiro[4.5]dec-8-il)nicotinonitrilo. Una solución de 6-bromonicotinonitrilo (2 g, 11 mmol) en 50 mL de THF seco y 15 mL de hexano seco bajo argón se enfrió a -100 °C en un baño de nitrógeno líquido- Et_2O . Se añadió *n*-butilitio (7,5 mL, 11 mmol, 1,6 M solución en hexano) en forma de gotas para que la temperatura interna no excediera -95 °C. La solución naranja se agitó durante 10 minutos adicionales a -100 °C a -95 °C y después se trató en forma de gotas durante 10 minutos con una solución de 1,4-ciclohexanodiona monoetileno cetil (1,8 g, 11 mmol) en 55 mL de THF seco, de nuevo manteniendo cuidadosamente la temperatura por debajo de -95 °C. La mezcla de la reacción se agitó durante 10 minutos a -100 °C a 95 °C, se dejó calentar a 20 °C y se vertió en agua con hielo (400 mL). La capa orgánica se separó, y la capa acuosa se extrajo dos veces con Et_2O (200 mL). Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre MgSO_4 y evaporaron para dar 2,9 g de sólido blanco cristalino. La trituración con Et_2O permitió 1,9 g (67% de producción) de cristales blancos: MS $(\text{M}+\text{H})^+ 261$.

Etapa C

25



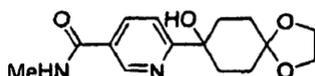
30

35

6-(8-hidroxi-1,4-dioxaespiro[4.5]dec-8-il)ácido nicotínico. Una mezcla de 6-(8-hidroxi-1,4-dioxaespiro[4.5]dec-8-il)nicotinonitrilo (1,9 g, 7,3 mmol) en 50 mL de 2-metoxietanol y 50 mL de 2,5 N NaOH se calentó en un baño de vapor durante 15 horas. La solución se enfrió en un baño de hielo, se ajustó el pH 7-8 con HCl concentrado, y se evaporó hasta secarse. Se añadió agua (375 mL), y el pH se ajustó a 2 con HCl. El sólido tostado se filtró y lavó con agua para dar 1,92 g (6,9 mmol, 94% de producción) de 6-(8-hidroxi-1,4-dioxaespiro[4.5]dec-8-il)ácido nicotínico: MS $(\text{M}+\text{H})^+ 280$.

Etapa D

40



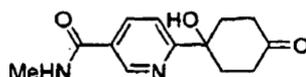
45

50

6-(8-hidroxi-1,4-dioxaespiro[4.5]dec-8-il)-N-metilnicotinamida. 6-(8-hidroxi-1,4-dioxaespiro[4.5]dec-8-il)ácido nicotínico (560 mg, 2 mmol), metilamina (1,2 mL, 2,0 M THF solución), reactivo BOP (1,07 g, 2,4 mmol) y 0,08 mL (6 mmol) de trietilamina se disolvieron en 15 mL de DMF a temperatura ambiente. La mezcla de la reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La cromatografía directa sobre gel de sílice (grado de cromatografía de flash) con 50% acetato de etilo-hexano dio 410 mg (70%) del producto deseado, 6-(8-hidroxi-1,4-dioxaespiro[4.5]dec-8-il)-N-metilnicotinamida: MS $(\text{M}+\text{H})^+ 293$.

Etapa E

55



60

65

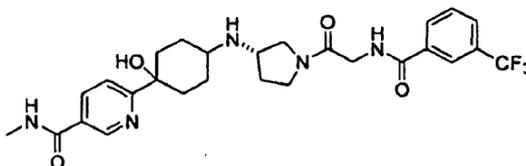
6-(1-Hidroxi-4-oxociclohexil)-N-metilnicotinamida. 6-(8-hidroxi-1,4-dioxaespiro[4.5]dec-8-il)-N-metilnicotinamida (410 mg, 1,4 mmol) se disolvió en el disolvente de la mezcla de 7 mL de THF y 7 mL de 1 N HCl solución acuosa a temperatura ambiente. La mezcla de la reacción se agitó después a 60 °C durante 1 horas. La solución se enfrió a temperatura ambiente, se ajustó a pH 7-8 con solución acuosa de NaHCO_3 saturada. La capa orgánica se separó, y la capa acuosa se extrajo dos veces con EA (20 ml x 2). Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre MgSO_4 y se evaporaron para dar un residuo de aceite. La cromatografía sobre gel de sílice (grado de cromatografía

de flash) con 40% acetato de etilo-hexano dio 410 mg (90%) del producto deseado, 6-(1-Hidroxi-4-oxociclohexil)-N-metilnicotinamida: MS (M+H)⁺ 249.

Etapa F

5

10



6-(1-Hidroxi-4-((3S)-1-((3-(trifluorometil)benzoil)amino)acetil)pirrolidin-3-il]amino)ciclohexil)-N-

metilnicotinamida. 6-(1-Hidroxi-4-oxociclohexil)-N-metilnicotinamida (199 mg, 0,4 mmol) y 126 mg (0,4 mmol) de N-(2-[(3S)-3-aminopirrolidin-1-il]-2-oxoetil)-3-(trifluorometil)benzamida se disolvieron en 10,0 mL de cloruro de metileno. A la solución se añadieron 170 mg (0,8 mmol) de triacetoxiborohidruro de sodio. La mezcla de la reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. La cromatografía directa sobre gel de sílice dio 48 mg (23%) del producto final deseado (mancha superior en TLC y primer pico en HPLC). MS (M+H)⁺ 547.

15

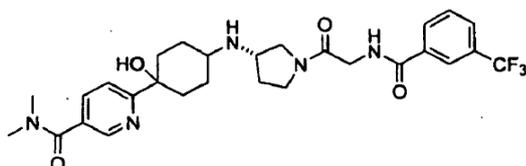
20

Los siguientes Ejemplos 30-31 se prepararon de manera similar al Ejemplo 29.

Ejemplo 30

25

30



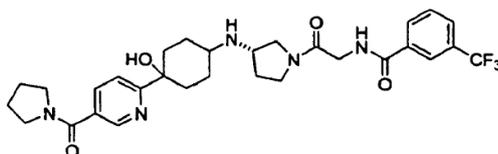
6-(1-Hidroxi-4-((3S)-1-((3-(trifluorometil)benzoil)amino)acetil)pirrolidin-3-il]amino)ciclohexil)-N,N-dimetilnicotinamida. MS (M+H)⁺ 562.

35

Ejemplo 31

40

45



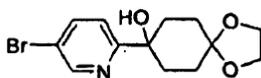
N-{2-[(3S)-3-[4-Hidroxi-4-[5-(pirrolidin-1-ilcarbonil)piridin-2-il]ciclohexil]amino]pirrolidin-1-il]-2-oxoetil}-3-(trifluorometil)benzamida. MS (M+H)⁺ 588.

50

Ejemplo 32

Etapa A

55



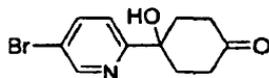
60

8-(5-Bromopiridin-2-il)-1,4-dioxaspiro[4.5]decan-8-ol. A una solución de 2,5-dibromopiridina (4,10 g, 17 mmol) en tolueno de anhidro (250 mL) a -78 °C se añadió en forma de gotas n-BuLi (1,6 M, 12 mL). Después de agitar a -78 °C durante 2,5 horas, se añadió una solución de 1,4-dioxaspiro[4.5]decan-8-uno (2,73 g, 17 mmol) en cloruro de metileno (25 mL) a la mezcla de la reacción, y la mezcla resultante se agitó durante una hora más y se dejó templar a temperatura ambiente lentamente. La mezcla de la reacción se vertió en NaHCO₃ acuosos (200 mL) y después se extrajo con EtOAc (2 x 50 mL). Los extractos orgánicos se combinaron, lavaron con solución salina (2 x 50 mL), se secaron sobre MgSO₄, y concentraron *in vacuo*. El sólido resultante se trituró con éter y el sólido se recogió mediante filtración. La solución de éter se concentró y el sólido se sometió a cromatografía en gel de sílice,

65

eluyendo con hexano/acetato de etilo (2 a 1) para dar un sólido amarillo pálido. Peso de los sólidos combinados: 4,26 g. LCMS: 316,10/314,10 ((M+H)⁺, 100%), ¹HNMR: δ 8,6 (s, 1 H), 7,82 (d, 1H), 7,38 (d, 1 H), 4,6 (s, 1 H), 4,0 (m, 4 H), 2,2 (m, 4 H), 1,7 (m, 4 H).

5 Etapa B

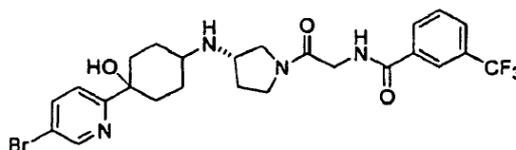


10 **4-(5-Bromopiridin-2-il)-4-hidroxiciclohexanona.** El compuesto del título se preparó tratando el cetal de la etapa A con HCL en agua siguiendo el procedimiento descrito en la etapa B del Ejemplo 2. MS (M+H)⁺ 271.

15 Etapa C

15

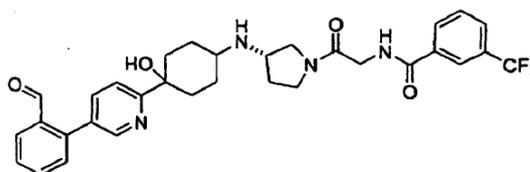
20



25 **N-[2-((3S)-3-[4-(5-bromopiridin-2-il)-4-hidroxiciclohexil]aminopirrolidin-1-il)-2-oxoetil]-3-(trifluorometil)benzamida.** A un matraz de cuello redondón cargado con isopropanol (6 mL) se le añadió 4-(5-bromopiridin-2-il)-4-hidroxiciclohexanona (497,6 mg, 1,85 mmol), N-2-(3S)-3-aminopirrolidin-1-il)-2-oxoetil]-3-(trifluorometil)benzamida hidrocloreto (651 mg, 1,85 mol), y trietilamina (0,851 mL, 6,11 mol). La mezcla resultante se agitó durante 30 minutos a 25 °C. Después se le añadió triacetoxiborohidruro de sodio (619 mg, 2,78 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla de la reacción se concentró, y el residuo se sometió a cromatografía SiO₂, eluyendo con acetona/metanol (100% a 90%/10%) para dar fracciones, F1 (404 mg) y F2 (368 mg) en un total de 73% de producción. LCMS: MS (M+H)⁺ 571,1 / 569,1 para ambos isómeros. Isómero 1 ¹HNMR (CD₃OD) δ 8,65 (t, 1H), 8,21 (s, 1H), 8,14 (d, 1H), 8,03 (dt, 1H), 7,88 (d, 1H), 7,69 (m, 2H), 4,23 (dd, 1H), 4,16 (s, 1H), 4,10 (m, 2H), 3,70 (m, 2H), 3,60 (dd, 1H), 3,52 (m, 2H), 2,55 (m, 1H), 2,42 (m, 2H), 2,22 (m, 2H), 1,80 (m, 4H).

35 Ejemplo 33

40

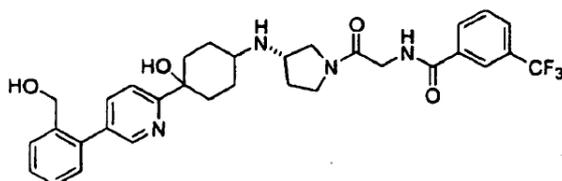


45 **N-[2-((3S)-3-[4-[5-(2-formilfenil)piridin-2-il]-4-hidroxiciclohexil]amino)pirrolidin-1-il]-2-oxoetil]-3-(trifluorometil)benzamida.** Una solución de N-[2-((3S)-3-[4-(5-bromopiridin-2-il)-4-hidroxiciclohexil]aminopirrolidin-1-il)-2-oxoetil]-3-(trifluorometil)benzamida (30,0 mg, 0,0527 mmol) y (2-formilfenil)ácido bórico (8,6 mg, 0,052 mmol) en DMF (0,60 mL) y carbonato sódico acuoso (2M, 0,198 mL) se desgasificó con N₂ durante 5 minutos. Después, se añadió [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]-dicloropaldio(ii), complejo con diclorometano (1:1) (2,2 mg, 0,0026 mmol) se añadió bajo purga de N₂. La mezcla de la reacción se desgasificó con N₂ durante otros 5 minutos y después el tubo se selló. La mezcla de la reacción se calentó bajo microondas a 130 °C durante 5 minutos. Después de enfriamiento, la mezcla de la reacción se filtró a través de una almohadilla corta de gel de sílice y se lavó con CH₃CN. La solución resultante se acidificó con TFA a pH 1~2, después se sometió a purificación en Prep-HPLC. Las fracciones apropiadas se liofilizaron para dar el producto (23 mg, 53%) como un polvo blanco. MS: (M+H)⁺ 595.

55

Ejemplo 34

60

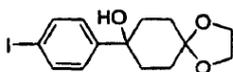


65

N-(2-(3S)-3-([4-Hidroxi-4-5-[2-(hidroximetil)fenil]piridin-2-ilciclohexil)amino]pirrolidin-1-il-2-oxoetil)-3-(trifluorometil)benzamida bis(trifluoroacetato). A una solución de N-[2-[(3S)-3-[[4-[5-(2-formilfenil)piridin-2-il]-4-hidroxiciclohexil]-amino]pirrolidin-1-il]-2-oxoetil]-3-(trifluorometil)benzamida bis (trifluoroacetato) (sal) (3,3 mg, 0,004 mg, 0,004 mmol) en metanol (0,50 mL) a 0 °C se añadió borohidruro de sodio (0,455 mg, 0,0120 mmol). La mezcla de la reacción se dejó calentar a temperatura ambiente y se agitó a temperatura ambiente durante 60 minutos y después a 60 °C durante 60 minutos. La mezcla se purificó mediante pre-HPLC para permitir los productos como una sal TFA (1,1 mg, 33%). LCMS: (M+H)⁺ 597,2.

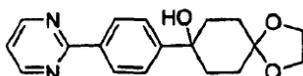
Ejemplo 35

Etapas A



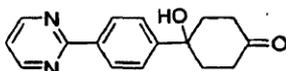
8-(4-Iodo-fenil)-1,4-dioxa-espiro[4.5]decan-8-ol. A una solución de 1,4-diiodobenceno (16,5 g, 50 mmol) en THF (350 mL) a -78 °C se añadió n-BuLi (2,5 M, 24 mL) durante 1 hora. Después de agitarse durante 30 minutos adicionales, se añadió una solución de 1,4-dioxa-espiro[4.5]decan-8-ol (7,8 g, 50 mmol) en THF (30 mL) y la mezcla resultante se agitó durante 3 horas. A la mezcla se añadió TMSCl (85,4 g, 50 mmol) y la mezcla resultante se neutralizó a pH 6,0, y se extrajo con acetato de etilo (3 x 50 mL). Los extractos orgánicos se combinaron, lavaron con solución salina (2 x 50 mL), se secaron sobre sulfato sódico, y concentraron in vacuo. El residuo se sometió a cromatografía en gel de sílice, eluyendo con hexano/acetato de etilo (95/5 a 100/0). Las fracciones apropiadas se combinaron para dar 8-(4-Iodo-fenil)-1,4-dioxa-espiro[4.5]decan-8-ol (12 g, 66,6%) con LCMS: 361,2 (M+H)⁺, 100%) y [[8-(4-iodofenil),1,4,dioxaespiro[4.5]dec-8-il]oxi}(trimetil)silano (6 g, 27%) con LCMS: 433,1 (M+H)⁺, 100%.

Etapas B



8-(4-pirimidin-2-ilfenil)-1,4-dioxaespiro[4.5]decan-8-ol. A una solución de 8-(4-iodo-fenil)-1,4-dioxa-espiro[4.5]decan-8-ol (450,0 mg, 1,249 mmol) en THF (1,0 mL) a temperatura ambiente se añadió en forma de gotas cloruro de isopropilmagnesio (2,0 M en THF, 1,37 mL) y la mezcla de la reacción se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos. A otro matraz cargado con acetilacetona de níquel (20 mg, 0,06 mmol) y 1,3-bis(difenilfosfino)propano (26 mg, 0,062 mmol) suspendido en THF (3 mL) bajo N₂ se añadió 2-bromopirimidina (199 mg, 1,25 mmol). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente hasta que estuvo clara. La mezcla se transfirió después a una solución Grignard desgasificada preparada anteriormente. La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla de la reacción se diluyó con EtOAc, se enfrió con agua, lavó con salmuera, secó sobre Na₂SO₄ y se concentró. El residuo se sometió a columna en gel de sílice, eluyendo con hexano/EtOAc (2/1), para dar el compuesto deseado (270 mg, 69%) como un sólido blanco. LCMS: 313,1 (M+H, 100%). ¹HNMR (CDCl₃): δ 8,86 (d, 2H), 8,46 (dd, 2H), 7,71 (dd, 2H), 7,24 (t, 1H), 4,05 (d, 4H), 2,30 (dt, 2H), 2,18 (dt, 2H), 1,90 (m, 2H), 1,78 (m, 2H).

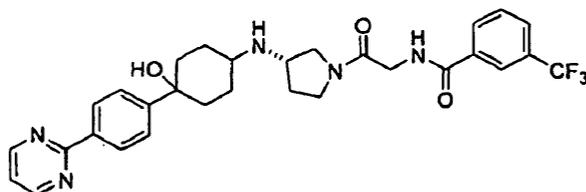
Etapas C



4-Hidroxi-4-(4-pirimidin-2-ilfenil)ciclohexanona. El título del compuesto se preparó tratando el cetal de la etapa B con HCl en agua siguiente el procedimiento descrito en la etapa B del Ejemplo 2. MS (M+H)⁺ 269.

Etapa D

5



10

N-[2-((3S)-3-[4-hidroxi-4-(4-pirimidin-2-ilfenil)ciclohexil]aminopirrolidin-1-il)-2-oxoetil]-3-(trifluorometil)benzamida bis(trifluoroacetato). A un matraz de cuello redondo cargado con cloruro de metileno (1 mL) se añadió 4-hidroxi-4-(4-pirimidin-2-ilfenil)ciclohexanona (50,0 mg, 0,186 mmol), N-2-[(3S)-3-aminopirrolidin-1-il]-2-oxoetil]-3-(trifluorometil)benzamida hidrocioruro (65,5 mg, 0,186 mmol) y trietilamina (85,7 uL, 0,651 mmol). La mezcla resultante se agitó a 25 °C durante 30 minutos, y a ella se añadió triacetoxiborohidruro de sodio (62,4 mg, 0,28 mmol) en parte. La mezcla de la reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche y se concentró. El residuo se sometió a cromatografía en SiO₂, eluyendo con acetona/metanol (100% a 90%/10%) para dar dos fracciones, que se purificaron más en prep-LCMS por separado para permitir F1 (24,2 mg) y F2 (25,9 mg) como polvo blanco en un total de 34% de producción. LCMS: 568,2 (M+h, 100%) para ambos isómeros.

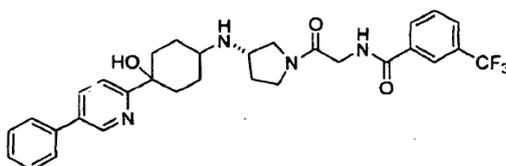
20

Los siguientes Ejemplos 36-37 se prepararon de manera similar.

25

Ejemplo 36

30

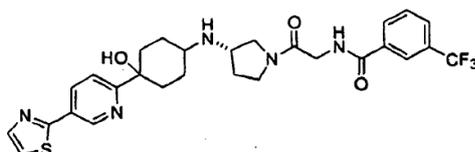


35

N-[2-((3S)-3-[4-hidroxi-4-(5-fenilpiridin-2-il)ciclohexil]amino]pirrolidin-1-il)-2-oxoetil]-3-(trifluorometil)benzamida. MS (M+H)⁺ 567.

Ejemplo 37

40



45

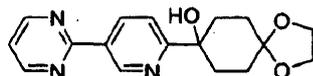
N-[2-((3S)-3-[4-hidroxi-4-[5-(1,3-tiazol-2-il)piridina-2-il]ciclohexil]amino]pirrolidin-1-il)-2-oxoetil]-3-(trifluorometil)benzamida. MS (M+H)⁺ 574.

50

Ejemplo 38

Etapa A

55



60

8-(5-Pirimidin-2-ilpiridin-2-il)-1,4-dioxaspiro[4.5]decan-8-ol.

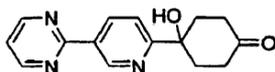
Una solución de 8-(5-bromopiridin-2-il)-1,4-dioxaspiro[4.5]decan-8-ol (168,5 g, 0,5363 mol) en THF (2000 mL) se desgasificó con nitrógeno durante 30 minutos. Se añadió una solución 2,0 M de cloruro de isopropilmagnesio en THF (563 mL) en forma de gotas durante 70 minutos a temperatura ambiente a la solución anterior. La mezcla de la reacción (color pardusco claro) se agitó durante 180 minutos a 25 °C.

65

En otro matraz se cargó THF (500 mL) que se desgasificó con nitrógeno durante 10 minutos. A él se

añadieron acetilacetato de níquel (6,9 g, 0,027 mmol) y 1,2-bis(difenilfosfino)-etano (11 g, 0,027 mmol) bajo purga de nitrógenos, y 10 minutos más tarde 2-iodopirimidina (113 g, 0,536 mol). Después de agitarse durante 30 minutos a 25 °C, la suspensión verde clara resultante se transfirió a la solución anterior. La mezcla de la reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche y se descubrió que la reacción se completó mediante HPLC. LC-MS: encontrado (M+H) 314,20 para el producto deseado. La mezcla de la reacción se usó directamente para la siguiente reacción.

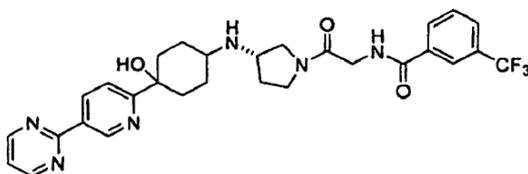
Etapa B



4-Hidroxi-4-(5-pirimidin-3-ilpiridin-2-il)ciclohexanona.

Aproximadamente la mitad de la mezcla de la reacción de la etapa A se retiró mediante evaporación bajo presión reducida. Al resto de la mezcla de la reacción se añadió una solución 4,00 M de HCl en agua (900 mL). Después de agitarse durante 1 hora, la mezcla se diluyó con 1000 mL de agua y se neutralizó con Na₂CO₃ sólido a pH 8~9. Una gran cantidad de sólido amarillo precipitó. El sólido se filtró y lavó con acetato de etilo que contenía 1% NH₄OH acuoso (aproximadamente 2000 mL) hasta que se detectó producto no deseado mediante TLC. El filtrado se dividió y la capa acuosa se extrajo con acetato de etilo (1200 mL x 3). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, secaron sobre sulfato de magnesio y concentraron a la mitad del volumen. El precipitado sólido se filtró y disolvió en diclorometano (600 mL). La solución resultante se calentó a reflujo durante 30 minutos y se filtró. El filtrado se enfrió en un baño de hielo. El precipitado sólido se recogió mediante filtración para dar 30 gramos de producto puro. Los líquidos madres de las dos cristalizaciones se combinaron y evaporaron. El residuo se tomó con acetonitrilo (500 mL). La solución resultante se calentó a reflujo hasta que todo el sólido se disolvió. Una vez que los insolubles se filtraron, el filtrado se dejó reposar a temperatura ambiente y el sólido se precipitó. El sólido se filtró y suspendió en diclorometano (700 mL). Después de calentarse a reflujo, la solución se filtró, evaporó a la mitad del volumen y se enfrió en un baño de hielo. El sólido pardusco claro que precipitó se recogió mediante filtración para dar el segundo lote de sólido (58 g.). MS (M+H) 270,2.

Etapa C

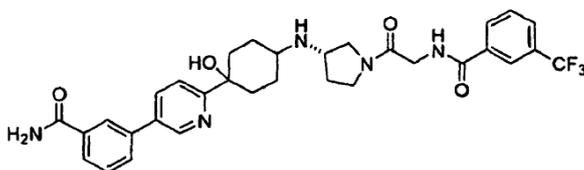


N-[2-((3S)-3-[[4-Hidroxi-4-(5-pirimidin-2-ilpiridin-2-il)ciclohexil]amino]pirrolidin-1-il)-2-oxoetil]-3-(trifluorometil)benzamida.

A una solución de N-[2-((3S)-3-aminopirrolidin-1-yl)-2-oxoetil]-3-(trifluorometil)benzamida hidrocloreto (22,10 g, 47,1 mmol) y 4-hidroxi-4-(5-pirimidin-2-ilpiridin-2-il)ciclohexanona (12,7 g, 47,1 mmol) en alcohol de isobutilo (80,0 mL) se añadió trietilamina (19,7 mL, 141 mmol). La mezcla de la reacción se enfrió en un baño de hielo y se agitó durante 30 minutos. Después de agitarse a temperatura ambiente durante 4 horas, el disolvente se retiró mediante evaporación bajo presión reducida. Se añadió solución acuosa saturada de NaHCO₃ y la solución se extrajo con acetato de etilo (150 x 3). Los extractos combinados se lavaron con salmuera, secaron (Na₂SO₄), filtraron y concentraron. El residuo se sometió a columna en gel de sílice, eluyendo con acetato de etilo (1% solución acuosa de NH₄OH/metanol (95/5 a 80/20)). Las fracciones apropiadas se combinaron y concentraron para dar el compuesto del título como un polvo blanco (17,77 g). MS (M+H) 569.

Los siguientes Ejemplos se prepararon de una manera similar:

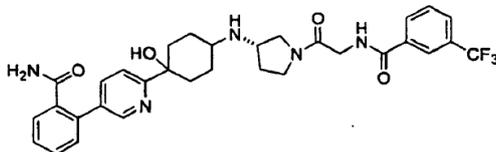
Ejemplo 39



N-[2-((3S)-3-[(4-{5-[3-(Aminocarbonil)fenil]piridin-2-il}-4-hidrociclohexil)-amino]pirrolidin-1-il)-2-oxoetil]-3-(trifluorometil)benzamida. MS (M+H)⁺ 610.

Ejemplo 40

5

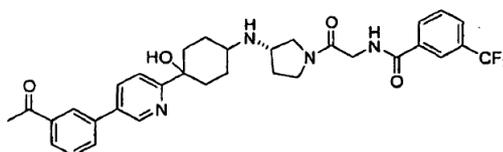


10

N-[2-((3S)-3-[(4-{5-[2-(Aminocarbonil)fenil]piridin-2-il}-4-hidrociclohexil)-amino]pirrolidin-1-il)-2-oxoetil]-3-(trifluorometil)benzamida. MS (M+H)⁺ 610.

15

Ejemplo 41



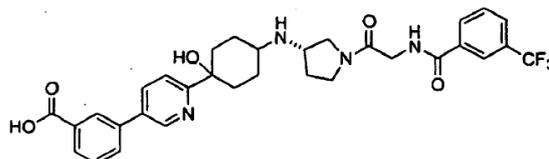
20

N-[2-((3S)-3-[(4-{5-[3-(Acetilfenil)piridin-2-il]-4-hidrociclohexil}amino)-pirrolidin-1-il]-2-oxoetil)-3-(trifluorometil)benzamida. MS (M+H)⁺ 609.

25

Ejemplo 42

30

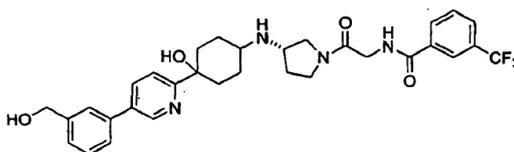


35

3-[5-(1-Hidroxi-4-(((3S)-1-((3-(trifluorometil)benzoil)amino)acetil)-pirrolidin-3-il)amino)ciclohexil]piridin-3-il]ácido benzoico. MS (M+H)⁺ 611.

Ejemplo 43

40

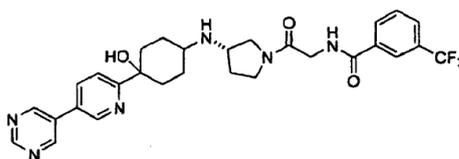


45

N-(2-((3S)-3-[(4-Hidroxi-4-{5-[3-(hidroximetil)fenil]piridin-2-il}ciclohexil)amino]pirrolidin-1-il)-2-oxoetil)-3-(trifluorometil)benzamida. MS (M+H)⁺ 597.

Ejemplo 44

50



55

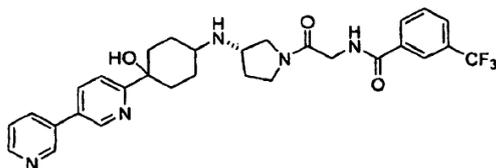
N-[2-((3S)-3-[(4-Hidroxi-4-(5-pirimidin-5-ilpiridin-2-il)ciclohexil]amino]pirrolidin-1-il)-2-oxoetil]-3-(trifluorometil)benzamida. MS (M+H)⁺ 569.

60

65

Ejemplo 45

5

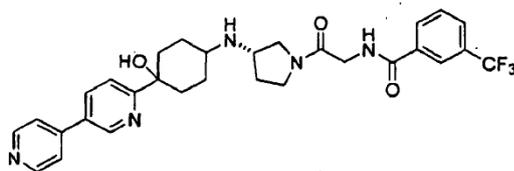


10

N-[2-((3S)-3-((4-(3,3'-Bipiridin-6-il)-4-hidroxiciclohexil)amino)pirrolidin-1-il)-2-oxoetil]-3-(trifluorometil)benzamida. MS (M+H)⁺ 568.

Ejemplo 46

15



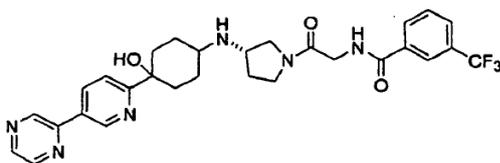
20

25

N-[2-((3S)-3-((4-(3,4'-Bipiridin-6-il)-4-hidroxiciclohexil)amino)pirrolidin-1-il)-2-oxoetil]-3-(trifluorometil)benzamida. MS (M+H)⁺ 568.

Ejemplo 47

30



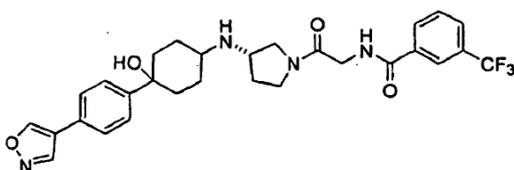
35

N-[2-((3S)-3-((4-Hidroxi-4-(5-pirazin-2-ilpiridin-2-il)ciclohexil)amino)pirrolidin-1-il)-2-oxoetil]-3-(trifluorometil)benzamida. MS (M+H)⁺ 569.

40

Ejemplo 48

45

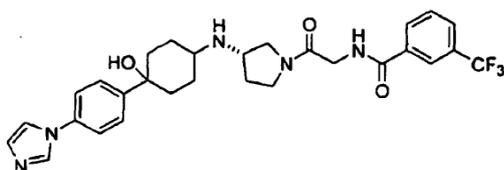


50

N-[2-((3S)-3-((4-Hidroxi-4-(4-isoxazol-4-ilfenil)ciclohexil)amino)pirrolidin-1-il)-2-oxoetil]-3-(trifluorometil)benzamida. MS (M+H)⁺ 557.

Ejemplo 49

55



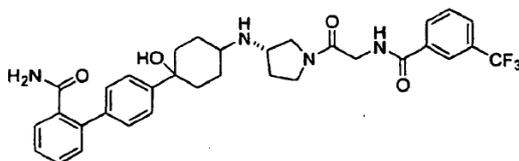
60

65

N-[2-((3S)-3-((4-Hidroxi-4-[4-(1H-imidazol-1-il)fenil]ciclohexil)amino)pirrolidin-1-il)-2-oxoetil]-3-(trifluorometil)benzamida. MS (M+H)⁺ 556.

Ejemplo 50

5

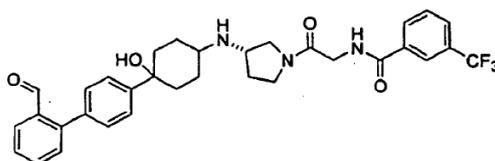


10

4'-(1-Hidroxi-4-[[[(3S)-1-[[[3-(trifluorometil)benzoil]amino]acetil]pirrolidin-3-il]amino]ciclohexil]bifenil-2-carboxamida. MS (M+H)⁺ 609.

Ejemplo 51

15



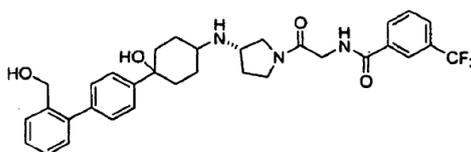
20

N-[2-((3S)-3-[[4-(2'-Formilbifenil-4-il)-4-hidroxiciclohexil]amino]-pirrolidin-1-il)-2-oxoetil]-3-(trifluorometil)benzamida. MS (M+H)⁺ 594.

25

Ejemplo 52

30

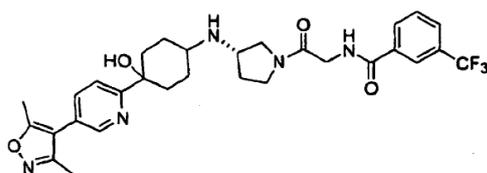


35

N-[2-((3S)-3-((4-Hidroxi-4-[2'(hidroximetil)bifenil-4-il]ciclohexil)amino)-pirrolidin-1-il)-2-oxoetil]-3-(trifluorometil)benzamida. MS (M+H)⁺ 596.

Ejemplo 53

40



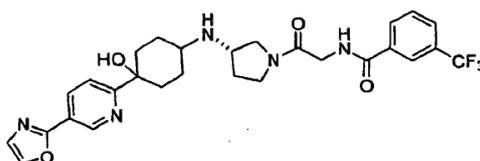
45

N-[2-((3S)-3-((4-[5-(3,5-Dimetilisoxazol-4-il)piridin-2-il]-4-hidroxiciclohexil)amino)-pirrolidin-1-il)-2-oxoetil]-3-(trifluorometil)benzamida. MS (M+H)⁺ 586.

50

Ejemplo 54

55



60

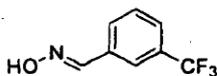
N-[2-((3S)-3-((4-Hidroxi-4-[5-(1,3-oxazol-2-il)piridin-2-il]ciclohexil)amino)-pirrolidin-1-il)-2-oxoetil]-3-(trifluorometil)benzamida. MS (M+H)⁺ 574.

65

Ejemplo 55

Etapa A

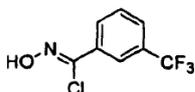
5



10 **3-(Trifluorometil)benzaldehído oxima.** A un matraz que contenía 3-trifluorobenzaldehído (1,74 g, 10 mmol) e hidrocloreto de hidroxilamina (0,76 g, 11 mmol) en metanol (25 mL) se añadió TEA (0,65 g, 11 mmol). La mezcla de la reacción se calentó a reflujo durante 3 horas, neutralizó a pH 6,0, y extrajo con acetato de etilo (3 x 20 mL). Los extractos orgánicos se combinaron, lavaron con solución salina (20 mL), secaron sobre sulfato sódico, concentraron *in vacuo* para dar oxima (1,9 g), como un aceite incoloro. LCMS: (M+H)⁺ 190,2.

Etapa B

15

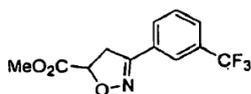


20 **3-(Trifluorometil)benzaldehído oxima.** A un matraz que contenía 3-trifluorobenzaldehído oxima (1,89 g, 10 mmol) en cloruro de metileno (100 mL) se añadió N-clorosuccinimida (1,40 g, 10,5 mmol) lentamente a 0 °C. La mezcla de la reacción se calentó a 45 °C durante 2 horas, se vertió sobre hielo, diluyó con H₂O (20 mL) y extrajo con EtOAc (100 mL). La fase orgánica se lavó con H₂O (2 x 25 mL) y solución salina (25 mL), se seco sobre sulfato sódico, concentró *in vacuo* para dar la oxima (2 g, 90%). LCMS: (M+H)⁺ 224,4.

25

Etapa C

30

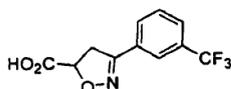


35 **Metil-3-[3-(Trifluorometil)fenil]-4,5-dihidroisoxazol-5-carboxilato.** A un matraz que contenía N-hidroxi-3-(trifluorometil)benzenocarboximidoil cloruro (2,0 g, 8,9 mmol) y acrilato de metilo (0,7 g, 8 mmol) en cloruro de metileno (100 mL) a 0 °C bajo una atmósfera inerte se añadió TEA (0,90 g, 8,8 mmol). La mezcla de la reacción se calentó lentamente a temperatura ambiente, agitó durante 20 horas, enfrió con agua (30 mL) y extrajo con cloruro de metileno (2 x 50 mL). Los extractos orgánicos se combinaron, lavaron con solución salina (50 mL), secaron sobre sulfato sódico, concentraron *in vacuo* y se sometieron a cromatografía en gel de sílice, eluyendo con cloruro de metileno/metanol (100/1 a 95/5). Las fracciones apropiadas se combinaron y concentraron *in vacuo* para dar el compuesto del título (2,3 g, 100%): LCMS: (M+H)⁺ 274,2. ¹H NMR (CDCl₃) δ 8,03 (s, 1H), 7,92 (d, 1H), 7,71 (d, 1H), 7,59 (dd, 1H), 5,28 (dd, 1H), 3,86 (s, 3H), 3,71 (dd, 2H).

40

Etapa D

45

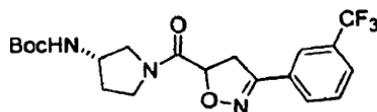


50 **3-[3-(Trifluorometil)fenil]-4,5-dihidroisoxazol-5-ácido carboxílico.** A una solución de metil 3-[3-(Trifluorometil)fenil]-4,5-dihidroisoxazol-5-carboxilato (2,3 g, 8,4 mmol) en THF (10 mL) se añadió a 2 M solución de hidróxido de sodio en agua (10 mL) a 0 °C. La mezcla de la reacción se calentó lentamente a temperatura ambiente, agitó durante 2 horas, neutralizó con 2 N HCl a pH 7 y extrajo con acetato de etilo (2 x 50 mL). Los extractos orgánicos se combinaron, lavaron con solución salina (50 mL), secaron sobre sulfato de sodio, y concentraron *in vacuo*. El residuo se sometió a cromatografía en gel de sílice, eluyendo con cloruro de metileno/metanol (95/5 a 80/20). Las fracciones apropiadas se combinaron y concentraron *in vacuo* para dar el compuesto del título (2,18 g, 100%) como un sólido blanco cristalino. LCMS: (M-H)⁻ 258,2.

55

Etapa E

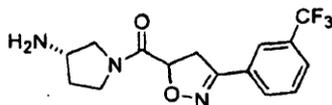
60



65 **tert-Butil[(3S)-1-(3-[3-(Trifluorometil)fenil]-4,5-dihidroisoxazol-5-yl)carbonyl]pirrolidin-3-il]carbamato.** A una solución de 3-[3-(Trifluorometil)fenil]-4,5-dihidroisoxazol-5-ácido carboxílico (259 mg, 1 mmol) y tert-butil (3S)-

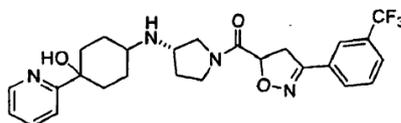
pirrolidin-3-ilcarbamato (186 mg, 1 mmol) en DMF (0,5 mL) y cloruro de metileno (5 mL) a 0 °C se añadió trietilamina (120 mg, 1,2 mmol) y benzotriazol-1-iloxitris(dimetilamino)-hexafluorofosfato fosfonio (442 mg, 1 mmol). La mezcla se dejó templar a temperatura ambiente durante 1 hora y se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. La mezcla se concentró *in vacuo*, y el residuo se sometió a cromatografía en gel de sílice, eluyendo con 1% NH₄OH en acetato de etilo para dar el intermediario de unión deseado (410 mg) como un sólido blanco. LCMS: (M+H)⁺ 224,4.

Etapa F



(3S)-1-(3-[3-(Trifluorometil)fenil]-4,5-dihidroisoxazol-5-yl)carbonil)pirrolidin-3-il-hidrocloruro de amina. A una solución del intermediario de la etapa E en cloruro de metileno (5 mL) se añadió 4 M HCl en dioxano (5 mL). Después de agitar a temperatura ambiente durante 2 horas, la solución resultante se concentró *in vacuo* para dar la sal de HCl (350 mg) de la amina como un sólido blanco. LCMS: (M+H)⁺ 364,4.

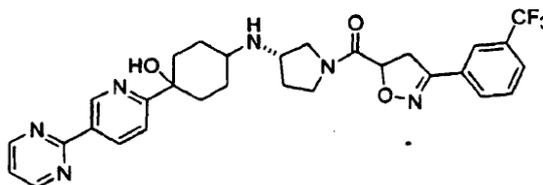
Etapa G



1-Piridin-2-il-4-[(3S)-1-(3-[3-(Trifluorometil)fenil]-4,5-dihidroisoxazol-5-yl)carbonil)pirrolidin-3-il]aminociclohexanol. A una solución de (3S)-1-(3-[3-(Trifluorometil)fenil]-4,5-dihidroisoxazol-5-yl)carbonil)pirrolidin-3-il-hidrocloruro de amina (178 mg, 0,489 mmol) y 4-hidroxi-4-piridin-2-il-ciclohexanona (95,1 mg, 0,498 mmol) en cloruro de metileno (6 mL) se añadió trietilamina (50,3 mg, 0,498 mmol) y después NaBH(OAc)₃ (120 mg, 0,54 mmol). Después de agitarse a temperatura ambiente durante 2 horas, la mezcla de la reacción se neutralizó con 1 N NaOH a pH 7, y extrajo con acetato de etilo (2 x 25 mL). Los extractos orgánicos se combinaron, lavaron con solución salina (20 mL), secaron sobre sulfato sódico, concentraron *in vacuo* y se sometieron a cromatografía en gel de sílice, eluyendo con 1% NH₄OH en acetato de etilo/metanol (95/5 a 80/20). Las fracciones apropiadas se combinaron y concentraron *in vacuo* para dar dos fracciones de los compuestos deseados: pico 1 (100 mg) y pico 2 (85 mg). Ambas fracciones se purificaron más mediante HPLC en una columna C18, eluyendo con 1% NH₄OH en agua/acetronitrilo, para dar pico 1 (68 mg) y pico 2 (65 mg) como sólidos blancos. Ambos compuestos tienen LCMS: (M+H)⁺ 503,3. El pico 1 muestra dos picos en una proporción 1 a 1 en una columna analítica quiral. El pico 2 muestra dos picos en una proporción 1 a 10 en una columna analítica quiral.

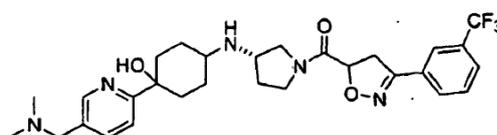
Los siguientes Ejemplos 56-58 se prepararon de una manera similar al Ejemplo 55.

Ejemplo 56



1-(5-Piridin-2-ilpiridin-2-il)-4-[(3S)-1-(3-[3-(trifluorometil)fenil]-4,5-dihidroisoxazol-5-yl)carbonil)pirrolidin-3-il]aminociclohexanol. MS: (M+H)⁺ 581.

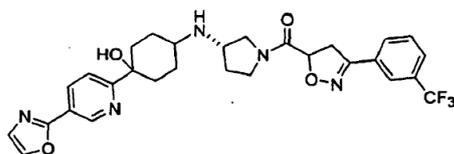
Ejemplo 57



1-(5-[(Dimetilamino)metil]piridin-2-il)-4-[(3S)-1-(3-[3-(trifluorometil)fenil]-4,5-dihidroisoxazol-5-yl)carbonil)pirrolidin-3-il]aminociclohexanol. MS: (M+H)⁺ 560.

Ejemplo 58

5



10

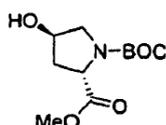
1-[5-(1,3-Oxazol-2-il)piridin-2-il]-4-[[3-(3-(trifluorometil)fenil)-4,5-dihidroisoxazol-5-yl]carbonil]pirrolidin-3-il]amino}ciclohexanol. MS: (M+H)⁺ 570,3.

Ejemplo 59

15

Etapa A

20



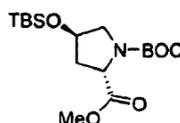
25

Metil (2S,4R)-N-*tert*-Butoxicarbonil-4-hidroxi-2-pirrolidinocarboxilato. *L-trans*-4-Hidroxi prolina metil éster hidrocloreto (25,00 g, 138,0 mmol) se disolvió en diclorometano (300 mL) y trietilamina (58,0 mL, 413 mmol). La solución se enfrió a 0 °C y después se añadió di-*tert*-bitildicarbonato (33,0 g, 151,0 mmol) en porciones pequeñas. Después de agitación a temperatura ambiente durante la noche, la mezcla se concentró en un lodo blanco espeso. El residuo se disolvió en acetato de etilo y la capa orgánica se lavó sucesivamente con NH₄Cl/H₂O, NaHCO₃/H₂O y salmuera. Los extractos orgánicos se secaron sobre MgOS₄, filtraron y concentraron para dar 33,0 g (99%) del producto deseado como un aceite incoloro. LC/MS (M+Na)⁺ m/z = 267,9. ¹H NMR (CDCl₃) δ 4,50 (m, 1H), 4,40 (m, 1H), 3,75 (s, 3H), 3,43-3,68 (m, 2H), 2,30 (m, 1H), 1,95-2,15 (m, 2H), 1,42 y 1,45 (s, 9H).

30

Etapa B

35



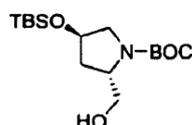
40

1-*tert*-Butil-Metil (2S,4R)-4-{*tert*-butil(dimetil)silil}oxi}pirrolidina-1,2-dicarboxilato. Metil (2S,4R)-N-*tert*-Butoxicarbonil-4-hidroxi-2-pirrolidinocarboxilato (22,1 g, 82,6 mmol) se disolvió en DMF seco (100 mL) bajo nitrógeno. Se añadió imidazol (16,8 g, 248 mmol) y la mezcla se enfrió a 0 °C. Se añadió *tert*-Butildimetilsilil cloruro (13,1 g, 86,7 mmol) en porciones pequeñas y después la mezcla se dejó templar a temperatura ambiente. Después de agitación durante la noche, la mezcla se diluyó con 300 mL acetato de etilo y se lavó con agua tres veces (500 mL, 200 mL, 200 mL). Los extractos orgánicos se lavaron una vez final con salmuera y después se secaron sobre MgSO₄, filtraron y concentraron para dar 29,5 g (99%) de producto deseado como un aceite incoloro. LC/MS (M-Boc+H)⁺ m/z = 260,2. ¹H NMR (CDCl₃) δ 4,30-4,47 (m, 2H), 3,73 y 3,75 (s, 3H), 3,60 (m, 1H), 3,28-3,45 (m, 1H), 2,18 (m, 1H), 2,03 (m, 1H), 1,42 y 1,47 (s, 9H), 0,87 (s, 9H), 0,06 (s, 6H).

45

Etapa C

50



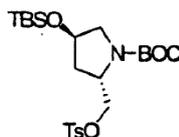
55

***tert*-Butil (2S,4R)-4-{*tert*-butil(dimetil)silil}oxi}-2-(hidroximetil)-pirrolidina-1-carboxilato.** 1-*tert*-Butil-Metil (2S,4R)-4-{*tert*-butil(dimetil)silil}oxi}pirrolidina-1,2-dicarboxilato (5,00 g, 13,91 mmol) se disolvió en THF seco (50 mL) bajo nitrógeno y se enfrió a -78 °C. Se añadió solución de hidruro de diisobutilaluminio (31,0 mL, 31,0 mmol, 1,0 M en tolueno) en forma de gotas durante 30 minutos. Después de agitación durante diez minutos, la mezcla se templó lentamente a temperatura ambiente en cuyo punto TLC indicó la conversión completa. La mezcla se diluyó con acetato de etilo (200 mL) y tartrato de potasio sódico acuoso saturado (200 mL). La mezcla se agitó vigorosamente durante 30 minutos hasta que fueron aparentes dos fases. La capa acuosa se secó sobre MgSO₄, filtró y concentró para dar 4,91 g del alcohol crudo como un aceite amarillo pálido. LC/MS (M-Boc+H)⁺ m/z = 232,2. ¹H NMR (CDCl₃) δ 4,88, (d, 1H), 4,27 (bs, 1H), 4,14 (m, 1H), 3,69 (t, 1H), 3,54 (m, 1H), 3,42 (d, 1H), 3,34 (dd, 1H), 1,58 (m, 1H), 1,47 (s, 9H), 0,87 (s, 9H), 0,06 (s, 6H).

65

Etapa D

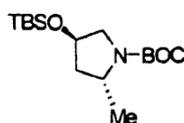
5

**tert-Butil (2S,4R)-4-[[tert-butil(dimetil)silil]oxi]-2-((4-metilfenil)oxi)metil-pirrolidina-1-carboxilato.**

10 *tert*-Butil (2S,4R)-4-[[*tert*-butil(dimetil)silil]oxi]-2-(hidroximetil)-pirrolidina-1-dicarboxilato (4,91 g, 14,8 mmol) se disolvió en diclorometano (70 mL) bajo nitrógeno. Se añadió trietilamina (5,8 mL, 41,7 mmol) seguido de cloruro de *p*-toluenosulfonilo (3,18 g, 16,7 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche. TLC reveló aproximadamente la mitad de la conversión. Se añadió piridina (3,4 mL, 41 mmol) a la mezcla que se volvió naranja oscura después de 20 minutos. Después de dos días más, la mezcla se diluyó con acetato de etilo y la capa orgánica se lavó sucesivamente con NaHCO₃/H₂O, NH₄Cl/H₂O, agua y salmuera. El extracto orgánico se secó sobre MgSO₄, filtró y concentró a un aceite rojo que se sometió a cromatografía en gel de sílice (10% a 20% acetato de etilo/hexano). Las fracciones puras se combinaron para dar el tosilato como un aceite amarillo, 6,32 g (93%, 2 etapas). ¹H NMR (CDCl₃) δ 7,77 (d, 2H), 7,34 (t, 2H), 4,30 (m, 2H), 4,10 (m, 2H), 3,30 (m, 2H), 2,45 (s, 3H), 1,97 (m, 2H), 1,41 y 1,37 (s, 9H), 0,85 (s, 9H), 0,06 (s, 6H).

20 Etapa E

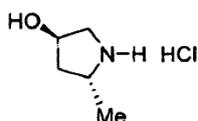
25

**tert-Butil (2R,4R)-4-[[tert-Butil(dimetil)silil]oxi]-2-metilpirrolidina-1-carboxilato.**

30 *tert*-Butil (2S,4R)-4-[[*tert*-butil(dimetil)silil]oxi]-2-(((4-metilfenil)oxi)metil)-pirrolidina-1-carboxilato (6,32 g, 13,01 mmol) se disolvió en THF (50 mL) bajo nitrógeno y se enfrió a 0 °C. Se añadió solución de trietilborohidruro de litio (Super Hydride, 14,3 mL, 1,0 M en THF) en forma de gotas y la mezcla se calentó después lentamente a temperatura ambiente. Después de 2 horas, TLC reveló la mitad de la conversión. Se añadió más solución de trietilborohidruro de litio (12,0 mL) y la solución se agitó a temperatura ambiente durante la noche. Se diluyó con NaHCO₃/H₂O y se extrajo dos veces con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con NH₄Cl/H₂O y salmuera. Los extractos orgánicos se secaron sobre MgSO₄, filtraron y concentraron para dar un aceite incoloro. Se sometió a cromatografía en gel de sílice eluyendo con 10% acetato de etilo/hexano. Las fracciones puras se combinaron para dar el producto deseado como un aceite incoloro, 3,74 g (91%). LC/MS (M+Na)⁺ m/z = 338,2. ¹H NMR (CDCl₃) δ 4,34 (m, 1H), 3,95 (m, 1H), 3,35 (m, 2H), 1,98 (m, 1H), 1,65 (m, 1H), 1,47 (s, 9H), 1,20 (bs, 3H), 0,87 (s, 9H), 0,06 (s, 6H).

40 Etapa F

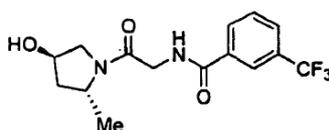
45

**(3R-5R)-5-Metilpirrolidin-3-ol-hidrocloruro.**

50 *tert*-Butil (2R,4R)-4-[[*tert*-Butil(dimetil)silil]oxi]-2-metilpirrolidina-1-carboxilato (3,75 g, 11,85 mmol) se disolvió en THF seco (20 mL) bajo nitrógeno. Se añadió solución de cloruro de hidrógeno (40 mL, solución 4,0 M en 1,4-dioxano) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante cuatro horas. La solución se concentró en el evaporador rotatorio con un aceite que se hizo una mezcla azeotrópica con tolueno y se bombeó bajo vacío para proporcionar la sal de hidrocloruro como un sólido blanquecino, 1,80 g (100%) que se usó para la siguiente etapa sin más purificación. ¹H NMR (CD₃OD) δ 4,54 (m, 1H), 3,95 (m, 1H), 3,44 (dd, 1H), 3,18 (d, 1H), 2,19 (dd, 1H), 1,76 (m, 1H), 1,44 (d, 3H).

55 Etapa G

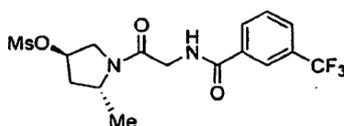
60

**N-[2-[(2R,4R)-4-Hidroxi-2-metilpirrolidin-1-il]-2-oxoetil]-3-(trifluoro-metil)benzamida.**

65 Metilpirrolidin-3-ol-hidrocloruro se disolvió en diclorometano (50 mL) y diisopropilamina (1,80 g, 13 mmol) bajo nitrógeno. Se añadió (3-Trifluorometil-benzoilamino)-ácido acético (2,93 g, 11,85 mmol) seguido de EDC (3,41 g,

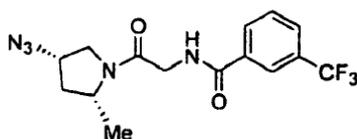
17,8 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante cuatro horas. La mezcla se diluyó con $\text{NH}_4\text{Cl}/\text{H}_2\text{O}$ y se extrajo dos veces con acetato de etilo. Los extractos combinados se lavaron con $\text{NaHCO}_3/\text{H}_2\text{O}$ y salmuera, se secaron sobre MgSO_4 , filtraron y concentraron para dar un aceite naranja oscuro. La cromatografía en gel de sílice eluyendo con acetato de etilo a 5% metanol/acetato de etilo dio el producto unido como un sólido naranja pálido, 3,19 g (81%, 2 etapas). LC/MS $(\text{M}+\text{H})^+$ $m/z = 331,1$. $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , rotámetro principal) δ 8,12 (s, 1H), 8,01 (d, 1H), 7,76 (d, 1H), 7,57 (t, 1H), 7,50 (m, 1H), 4,56 (m, 1H), 4,34 (m, 1H), 4,23 (m, 1H), 4,11 (m, 1H), 3,61 (dd, 1H), 3,51 (d, 1H), 2,71 (d, 1H), 2,17 (m, 1H), 1,81 (m, 1H), 1,32 (d, 3H).

Etapa H



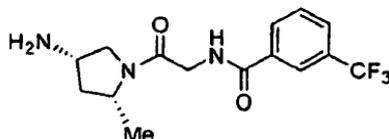
(3R-5R)-5-Metil-1-([3-(trifluorometil)benzoil]amino)acetilpirrolidin-3-il-metanosulfato. A una solución de N-{2-[(2R,4R)-4-Hidroxi-2-metilpirrolidin-1-il]-2-oxoetil}-3-(trifluoro-metil)benzamida (1,50 g, 4,54 mmol) en diclorometano (30 mL) y piridina (1,83 mL, 22,7 mmol) bajo nitrógeno a 0 °C se añadió cloruro de metanosulfonilo (0,42 mL, 5,45 mmol) en forma de gotas. Después de agitarse a 0 °C durante dos horas, la reacción se dejó templar lentamente a temperatura ambiente y se agitó durante la noche. La mezcla se diluyó con $\text{NaHCO}_3/\text{H}_2\text{O}$ y se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con $\text{NH}_4\text{Cl}/\text{H}_2\text{O}$ y salmuera, se secó sobre MgSO_4 , filtró y concentró para dar el mesilato como un aceite marrón, 1,87 g (100%). LC/MS $(\text{M}+\text{H})^+$ $m/z = 409,0$. $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , rotámetro principal) δ 8,12 (s, 1H), 8,01 (d, 1H), 7,78 (d, 1H), 7,59 (t, 1H), 7,29 (bs, 1H), 5,33 (m, 1H), 4,37 (m, 1H), 4,18 (m, 2H), 3,86 (d, 1H), 3,76 (dd, 1H), 3,08 (s, 3H), 2,51 (m, 1H), 1,94 (m, 1H), 1,38 (d, 3H).

Etapa I



N-{2-[(2R,4S)-4-Azido-2-metilpirrolidin-1-il]-2-oxoetil}-3-(trifluoro-metil)benzamida. A una solución del mesilato crudo (1,87 g) en DMF seco (20 mL) se añadió azida de sodio (1,50 g, 22,7 mmol). La mezcla se agitó a 60-65 °C durante cinco horas, después a 50 °C durante veinte horas. Se añadió acetato de etilo. La capa orgánica se separó, lavó dos veces con agua y después con salmuera, se secó sobre MgSO_4 , filtró y concentró a un aceite naranja. La cromatografía en gel de sílice eluyendo con 80% acetato de etilo/hexano dio la azida con un aceite amarillo, 1,33 g (82%). LC/MS $(\text{M}+\text{H})^+$ $m/z = 356,1$. $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , rotámetro principal) δ 8,12 (s, 1H), 8,00 (t, 1H), 7,77 (d, 1H), 7,58 (t, 1H), 7,37 (bs, 1H), 4,35 (m, 2H), 4,17 (m, 2H), 3,73 (dd, 1H), 3,50 (d, 1H), 2,39 (m, 1H), 1,87 (d, 1H), 1,43 (d, 3H).

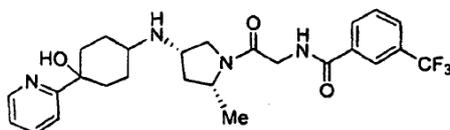
Etapa J



N-{2-[(2R,4S)-4-Amino-2-metilpirrolidin-1-il]-2-oxoetil}-3-(trifluoro-metil)benzamida. N-{2-[(2R,4S)-4-Azido-2-metilpirrolidin-1-il]-2-oxoetil}-3-(trifluoro-metil)benzamida (1,33 g, 3,74 mmol) se disolvió en etanol (50 mL) y después se añadió 10% Pd-C (130 mg) a la solución. El matraz se purgó con hidrógeno y después se agitó bajo una atmósfera de hidrógeno usando un globo durante cuatro horas, en cuyo punto TLC indicó el consumo completo del material de inicio. La reacción se purgó después con nitrógeno y se filtró a través de Celite en una frita de cristal y se lavó con metanol. El filtrado se concentró para dar la amina deseada como un aceite marrón oscuro, 1,21 g (98%). LC/MS $(\text{M}+\text{H})^+$ $m/z = 330,1$. $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ 8,12 (s, 1H), 8,02 (d, 1H), 7,77 (d, 1H), 7,58 (t, 1H), 7,37 (bs, 1H), 4,16 (m, 3H), 3,72 (m, 1H), 3,61 (m, 1H), 3,15 (m, 1H), 2,44 (m, 1H), 1,70-1,20 (m, 3H), 1,43 (d, 3H), $^{19}\text{F NMR}$ (CDCl_3) $\delta -63,12$ (s).

Etapa K

5

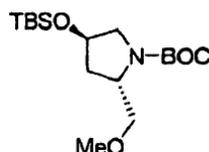


10 **N-(2-((2R,4S)-4-[(4-Hidroxi-4-piridin-2-il)ciclohexil]amino)-2-metil-pirrolidin-1-il)-2-oxoetil)-3-(trifluoro-**
metil)benzamida. N-(2-[(2R,4S)-4-Amino-2-metilpirrolidin-1-il]-2-oxoetil)-3-(trifluoro-metil)benzamida (200 mg, 0,607
 mmol) y 4-hidroxi-4-piridin-2-il-ciclohexanona (116 mg, 0,607 mmol) se disolvieron en 2-propanol (10 mL). Después
 15 de agitar durante 30 minutos, se añadió triacetoxiborohidruro de sodio (257 mg, 1,21 mmol) y la mezcla se agitó a
 temperatura ambiente durante la noche. TLC indicó la completa conversión de los productos deseado en
 aproximadamente una proporción 1:1 de dos isómeros. La mezcla de la reacción se sometió a cromatografía en gel
 de sílice usando diclorometano a 10% metanol/diclorometano/0,5% hidróxido de amonio para dar 229 mg (75%)
 20 como una mezcla de isómeros. ¹H NMR (CDCl₃, mezcla de isómeros) δ 8,53 (m, 1H), 8,13 (bs, 1H), 8,02 (d, 1H),
 7,75 (m, 2H), 7,58 (t, 1H), 7,40 (m, 2H), 7,22 (m, 1H), 4,05-4,38 (m, 3H), 3,80 (m, 1H), 3,56 (m, 1H), 3,42 (m, 1H),
 3,19 (m, 1H), 3,04 (m, 1H), 2,65 (m, 1H), 2,47 (m, 1H), 2,16 (m, 2H), 1,40-2,00 (m, 7H), 1,43 (d, 3H). LC/MS (M+H)⁺:
 isómero R_f mayor m/z = 505,2; isómero R_f menor m/z = 505,2.

Ejemplo 60

Etapa A

25



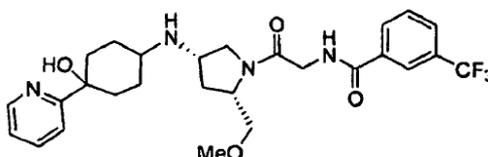
30

35 **tert-Butil (2S,4R)-4-[[tert-Butil(dimetil)silil]oxi]-2-(metoximetil)-pirrolidina-1-carboxilato.** Se añadió
 iodometano (0,85 mL, 13,6 mmol) a una solución de *tert*-Butil (2S,4R)-4-[[*tert*-Butil(dimetil)silil]oxi]-2-(hidroximetil)-
 pirrolidina-1-carboxilato (1,50 g, 4,52 mmol) en DMS seco (15 mL) bajo nitrógeno. Se añadió hidruro de sodio (0,22
 g, 5,42 mmol, 60% dispersión en aceite mineral) en partes y la mezcla se agitó durante la noche a temperatura
 ambiente. La mezcla se diluyó con acetato de etilo. La capa orgánica se separó, lavó dos veces con agua y después
 con salmuera, se secó sobre MgSO₄, filtró y concentró para dar 1,51 g (96%) de éter de metilo como un aceite
 40 amarillo. LC/MS (M-Boc+H)⁺ m/z = 246,2. ¹H NMR (CDCl₃) δ 4,38 (m, 1H), 4,05 (m, 1H), 3,50 (m, 2H), 3,25-3,45 (m,
 2H), 3,34 (s, 3H), 1,87-2,06 (m, 2H), 1,47 (s, 9H), 0,87 (s, 9H), 0,06 (s, 6H).

40

Etapa B

45



50

55

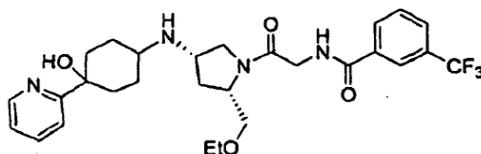
60

N-(2-((2R,4S)-4-[(4-Hidroxi-4-piridin-2-il)ciclohexil]amino)-2-(metoximetil)pirrolidin-1-il)-2-oxoetil)-3-
(trifluoro-metil)benzamida. El compuesto del título se preparó a partir del intermediario de la etapa A siguiendo los
 procedimientos descritos para el Ejemplo 59. Isómero R_f mayor: LCM m/z = 535,2 (M+H); ¹H NMR (CDCl₃) δ 8,53 (d,
 1H), 8,12 (s, 1H), 8,03 (d, 1H), 7,77 (m, 1H), 7,72 (m, 1H), 7,58 (t, 1H), 7,47 (m, 1H), 7,34 (m, 1H), 7,21 (m, 1H), 4,90
 (m, 1H), 4,12-4,47 (m, 4H), 3,89 (dd, 1H), 3,79 (dd, 1H), 3,54 (m, 2H), 3,38 (s, 3H), 3,03 (m, 1H), 2,40 (m, 1H), 2,18
 (m, 3H), 1,90 (m, 1H), 1,75 (m, 1H), 1,60 (m, 2H), 1,50 (m, 2H); ¹⁹F NMR (CDCl₃) δ -63,11 (s). Isómero R_f menor:
 LCMS (M+H)⁺ m/z = 535,2; ¹H NMR (CDCl₃) δ 8,53 (d, 1H), 8,12 (s, 1H), 8,02 (s, 1H), 7,78 (m, 1H), 7,72 (m, 1H),
 7,58 (t, 1H), 7,42 (m, 1H), 7,34 (m, 1H), 7,21 (m, 1H), 4,12-4,48 (m, 4H), 3,83 (m, 2H), 3,68 (m, 1H), 3,56 (m, 1H),
 3,38 (s, 3H), 2,72 (m, 1H), 1,60-2,20 (m, 10H); ¹⁹F NMR (CDCl₃) δ -63,12 (s).

65

Ejemplo 61

5



10

N-(2-((2S,4S)-2-(Etoximetil)-4-[(4-Hidroxi-4-piridin-2-ilciclohexil)amino]pirrolidin-1-il)-2-oxoetil)-3-(trifluoro-metil)benzamida. El compuesto del título se preparó siguiendo los procedimientos descritos para el Ejemplo 60. Isómero Rf mayor: LCMS (M+H)⁺ m/z = 549,1; ¹H NMR (CDCl₃) δ 8,51 (m, 1H), 8,10 (m, 1H), 7,99 (m, 1H), 7,70 (m, 2H), 7,32-7,60 (m, 3H), 7,18 (m, 1H), 4,03-4,47 (m, 3H), 3,22-3,91 (m, 5H), 3,04 (m, 1H), 1,70-2,47 (m, 7H), 1,51 (m, 4H), 1,21 (m, 4H).

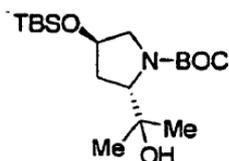
15

Isómero Rf menor: LCMS (M+H)⁺ m/z = 549,1; ¹H NMR (CDCl₃) δ 8,52 (m, 1H), 8,11 (m, 1H), 8,00 (m, 1H), 7,73 (m, 2H), 7,55 (m, 1H), 7,39 (m, 2H), 7,20 (m, 1H), 4,11-4,48 (m, 3H), 3,46-3,88 (m, 5H), 3,21 (m, 1H), 2,63 (m, 1H), 2,38 (m, 1H), 1,55-1,98 (m, 10H), 1,20 (m, 3H).

20 Ejemplo 62

Etapa A

25



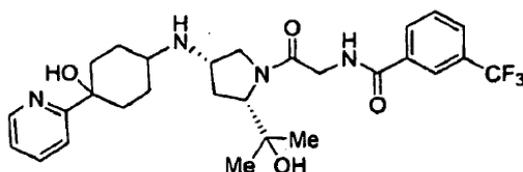
30

tert-Butil (2S,4R)-4-[[tert-Butil(dimetil)silil]oxi]-2-(1-hidroxi-2-metiletil)pirrolidina-1-carboxilato. A una solución de *tert*-Butil 2-metil (2S,4R)-4-[[*tert*-Butil(dimetil)silil]oxi]pirrolidina-1,2-dicarboxilato (1,00 g, 2,78 mmol) en THF seco (20 mL) a 0 °C se añadió en forma de gotas solución de bromuro de metilmagnesio (2,0 mL, 6,0 mmmol, 3,0 M en éter) durante 5 minutos. Después de agitar durante cuatro horas, la mezcla se calentó a temperatura ambiente y enfrió con NH₄Cl/H₂O y extrajo dos veces con acetato de etilo. Los extractos orgánicos se secaron sobre MgSO₄, filtraron y concentraron para dar 1,00 g (100%) del compuesto del título como un sólido blanco. ¹H NMR (CDCl₃) δ 5,85 (s, 1H), 4,25 (s, 1H), 4,08 (t, 1H), 3,67 (d, 1H), 3,18 (d, 1H), 1,94 (m, 1H), 1,60 (m, 1H), 1,45 (s, 9H), 1,15 (s, 3H), 1,05 (s, 3H), 0,87 (s, 9H), 0,06 (s, 6H).

35

40 Etapa B

45



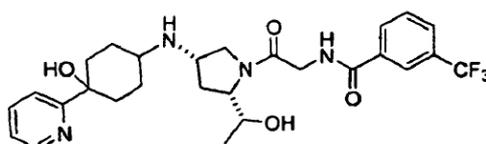
50

N-(2-((2S,4S)-2-(1-Hidroxi-1-metiletil)-4-[(trans-4-hidroxi-4-piridin-2-ilciclohexil)amino]pirrolidin-1-il)-2-oxoetil)-3-(trifluoro-metil)benzamida. El compuesto del título se preparó a partir del alcohol de la etapa A siguiente los procedimientos descritos para el Ejemplo 59. Isómero Rf mayor: LCMS (M+H)⁺ m/z = 549,3; ¹H NMR (CDCl₃) δ 8,53 (m, 1H), 8,13 (s, 1H), 8,01 (d, 1H), 7,78 (d, 1H), 7,74 (t, 1H), 7,59 (t, 1H), 7,48 (d, 1H), 7,32 (m, 1H), 7,22 (m, 1H), 4,19-4,40 (m, 3H), 3,98 (dd, 1H), 3,49 (, 2H), 3,29 (m, 1H), 3,08 (m, 1H), 2,10-2,45 (m, 8H), 1,71 (m, 2H), 1,24 (s, 3H), 1,21 (s, 3H); ¹⁹F NMR (CDCl₃) δ -63,12 (s). Isómero Rf menor: LCMS (M+H)⁺ m/z = 549,3; ¹H NMR (CDCl₃) δ 8,52 (d, 1H), 8,12 (s, 1H), 8,01 (d, 1H), 7,77 (d, 1H), 7,73 (m, 1H), 7,59 (t, 1H), 7,40 (d, 1H), 7,37 (m, 1H), 7,22 (m, 1H), 5,14 (bs, 1H), 4,39 (, 1H), 4,33 (m, 1H), 4,20 (m, 1H), 3,97 (m, 1H), 3,72 (m, 1H), 3,40 (m, 1H), 2,74 (m, 1H), 1,70-2,35 (m, 12H), 1,24 (s, 3H), 1,21 (s, 3H); ¹⁹F NMR (CDCl₃) δ -63,12 (s).

55

60 Ejemplo 63

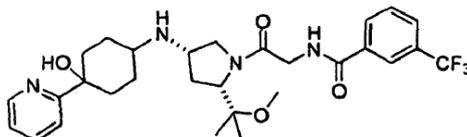
65



65

N-(2-((2S,4S)-2-[1-Hidroxi-4-(4-hidroxi-4-piridin-2-ilciclohexil)amino]pirrolidin-1-il)-2-oxoetil)-3-(trifluoro-metil)benzamida. El compuesto del título se preparó de una manera similar a la del Ejemplo 62. MS (M+H)⁺ 535.

5 Ejemplo 64



10

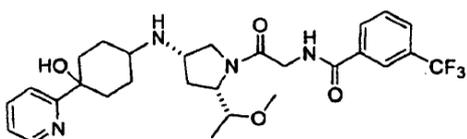
N-(2-((2S,4S)-4-[4-hidroxi-4-piridin-2-ilciclohexil)amino]-2-(1-metoxi-1-metiletil)pirrolidin-1-il)-2-oxoetil)-3-(trifluoro-metil)benzamida. El compuesto del título se preparó empezando con *tert*-Butil (2S,4R)-4-[[*tert*-butil(dimetil)silil]oxi]-2-(1-hidroxi-2-metiletil)pirrolidina-1-carboxilato siguiendo los procedimientos descritos para el Ejemplo 60. Isómero Rf mayor: LCMS (M+H)⁺ m/z = 563,3; ¹H NMR (CDCl₃) δ 8,55 (m, 1H), 8,14 (m, 1H), 8,04 (m, 1H), 7,74 (m, 2H), 7,38-7,63 (m, 3H), 7,22 (m, 1H), 5,42-5,80 (bs, 1H), 4,84 (bs, 1H), 4,15-4,43 (m, 3H), 3,96 (m, 1H), 3,42 (m, 1H), 3,22 (m, 4H), 3,02 (m, 1H), 1,89-2,34 (m, 6H), 1,46-1,67 (m, 4H), 1,22 (m, 6H). Isómero Rf menor: LCMS (M+H)⁺ m/z = 563,3; ¹H NMR (CDCl₃) δ 8,53 (m, 1H), 8,15 (m, 1H), 8,03 (m, 1H), 7,74 (m, 2H), 7,35-7,61 (m, 3H), 7,22 (m, 1H), 3,87-4,43 (m, 4H), 3,50 (m, 1H), 3,21 (m, 4H), 2,64 (m, 1H), 2,27 (m, 1H), 1,67-1,98 (m, 9H), 1,22 (m, 6H).

15

20

Ejemplo 65

25



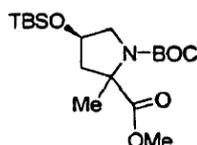
30

N-(2-((2S,4S)-4-[4-Hidroxi-4-piridin-2-ilciclohexil)amino]-2-[(1S)-1-metoxietil]pirrolidin-1-il)-2-oxoetil)-3-(trifluoro-metil)benzamida. El compuesto del título se preparó de una manera similar a la del Ejemplo 64. MS (M+H)⁺ 549.

35 Ejemplo 66

Parte A

40



45

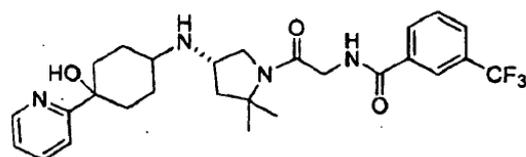
1-*tert*-Butil 2-Metil (4R)-4-[[*tert*-butil(dimetil)silil]oxi]-2-metilpirrolidina-1,2-dicarboxilato. A una solución de 1-*tert*-butil 2-metil (2S,4R)-4-[[*tert*-butil(dimetil)silil]oxi]pirrolidina-1,2-dicarboxilato (5,11 g, 14,2 mmol) en THF seco (60 mL) a -78 °C se le añadió en forma de gotas bistrimetilsililamina de litio (17,0 mL; 17,0 mmol, 1,0 M en THF). Después de agitarse durante 30 minutos, se añadió después yodometano (1,77 mL; 28,4 mmol). La mezcla se agitó a -78 °C durante una hora, calentó a 0 °C durante una hora y finalmente se enfrió con NaHCO₃/H₂O. La mezcla resultante se extrajo dos veces con acetato de etilo. Los extractos combinados se secaron sobre MgSO₄, filtraron y concentraron. El residuo se sometió a cromatografía en gel de sílice eluyendo con hexano a 5% acetato de etilo/hexano para proporcionar 2,66 g (50%) de una mezcla de isómeros del producto como un aceite incoloro. LCMS (M-Boc+H)⁺ m/z = 274,1; ¹H NMR (CDCl₃) δ 4,38 (m, 1H), 3,71 (m, 4H), 3,36 (m, 1H), 1,84-2,35 (m, 2H), 1,61 (m, 3H), 1,44 (m, 9H), 0,88 (m, 9H), 0,07 (m, 6H).

50

55

Etapa B

60



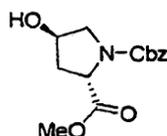
65

N-(2-((4S)-4-[4-Hidroxi-4-piridin-2-ilciclohexil)amino]-2-dimetil-pirrolidin-1-il)-2-oxoetil)-3-(trifluoro-metil)benzamida. El compuesto del título se preparó a partir de 1-*tert*-butil-2-Metil (4R)-4-[[*tert*-butil(dimetil)silil]oxi]-

2-metilpirrolidina-1,2-dicarboxilato siguiendo los procedimientos descritos para el Ejemplo 59. Isómero Rf mayor: LCMS (M+H)⁺ m/z = 519,2; ¹H NMR (CD₃OD, sal bis-trifluoroacetato) δ 8,51 (m, 1H), 8,18 (m, 2H), 7,63-7,90 (m, 4H), 7,27 (m, 1H), 4,15 (dd, 2H), 3,98 (m, 1H), 3,55 (m, 1H), 3,28 (m, 2H), 2,92 (m, 1H), 2,38 (m, 2H), 1,96-2,20 (m, 3H), 1,50-1,79 (m, 7H); 1,42 (s, 3H). Isómero Rf menor: LCMS (M+H)⁺ m/z = 519,2; ¹H NMR (CD₃OD, sal bis-trifluoroacetato) δ 8,49 (m, 1H); 8,21 (m, 1H); 8,14 (m, 1H), 7,65-7,90 (m, 4H), 7,25 (m, 1H), 4,10 (m, 3H), 3,72 (m, 1H), 3,28 (m, 2H), 2,73 (m, 1), 2,10 (m, 3H), 1,82 (m, 2H), 1,73 (m, 4H), 1,58 (s, 3H), 1,45 (s, 3H).

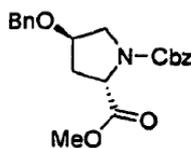
Ejemplo 67

10 Etapa A



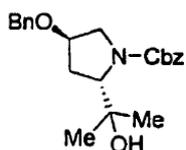
15 **1-Bencil 2-Metil (2S,4R)-4-hidroxi-pirrolidina-1,2-dicarboxilato.** L-trans-4-Hidroxi-pirrolidina metil éster hidrocioruro (9,79 g, 54,0 mmol) se disolvió en THF seco (180 mL) y trietilamina (7,53 mL; 54,0 mmol); N-(Benciloxycarbonilo)succinimida (13,5 g, 54,0 mmol) disuelto en THF (70 mL) se añadió lentamente a la solución. Después de agitar a temperatura ambiente durante la noche, la mezcla se diluyó con acetato de etilo y la capa orgánica se lavó sucesivamente con agua y salmuera. Los extractos orgánicos se secaron sobre Na₂SO₄, filtraron y concentraron. El residuo se sometió a cromatografía en gel de sílice (30% a 70% acetato de etilo/hexano) para proporcionar 12,8 g(85%) del producto deseado como un aceite incoloro. LC/MS (M+H)⁺ m/z = 280,0; ¹H NMR (CDCl₃) δ 7,33 (m, 5H); 5,00-5,25 (m, 2H), 4,52 (m, 2H), 3,69 (m, 2H); 3,56 y 3,78 (s, 3H); 2,05-2,40 (m, 2H):

25 Etapa B



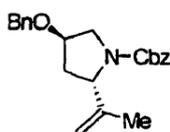
30 **1-Bencil 2-Metil (2S,4R)-4-(benciloxi)pirrolidina-1,2-dicarboxilato.** 1-Bencil 2-Metil (2S,4R)-4-hidroxi-pirrolidina-1,2-dicarboxilato (6,60 g, 23,6 mmol) se disolvió en THF seco (100 mL) y se enfrió a 0 °C bajo nitrógeno. Se añadió hidruro de sodio (1,04 g, 26,0 mmol, 60% dispersión en aceite mineral) en partes y la mezcla se agitó durante 15 minutos. Se añadieron bromuro de tetra-n-butilamonio (0,40 g, 1,0 mmol) y bromuro de bencilo (3,15 mL, 26,0 mmol) y la mezcla se agitó durante una hora a 0 °C y después una hora a temperatura ambiente. La mezcla se diluyó con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con agua y después con salmuera, se secó sobre MgSO₄, filtró y concentró. El residuo se sometió a cromatografía en gel de sílice (20% a 50% acetato de etilo/hexano) para dar 4,21 g (48%) de éter de bencilo. LC/MS (M+H)⁺ m/z = 370,2; ¹H NMR (CDCl₃) δ 7,34 (m, 10H), 5,13 (m, 2H), 4,51 (m, 3H), 4,20 (m, 1H), 3,68 (m, 2H), 3,54 y 3,78 (s, 3H), 2,45 (m, 1H), 2,11 (m, 1H).

45 Etapa C



50 **Bencil (2S,4R)-4-(Benciloxi)-2-(1-hidroxi-1-metiletil)pirrolidina-1-carboxilato.** 1-Bencil 2-Metil (2S,4R)-4-(benciloxi)pirrolidina-1,2-dicarboxilato (4,21 g, 11,4 mmol) se disolvió en THF seco (20 mL) bajo nitrógeno y se enfrió a 0 °C. Se añadió solución de bromuro de metilmagnesio (8,4 mL; 25 mmol, 3,0 M en éter) en forma de gotas. Después de agitar durante doce horas a 0 °C, la mezcla se templó a temperatura ambiente y se enfrió con NH₄Cl/H₂O y extrajo dos veces con acetato de etilo. Los extractos orgánicos se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na₂SO₄, filtraron y concentraron. El residuo se sometió a cromatografía en gel de sílice (20% a 30% acetato de etilo/hexano) para dar 2,47 g (59%) del alcohol como un aceite viscoso. LC/MS (M+H)⁺ m/z = 370,1; ¹H NMR (CDCl₃) δ 7,33 (m, 10H), 5,05 (bs, 1H), 5,20 (s, 2H), 4,50 (s, 2H), 4,19 (m, 1H), 4,05 (m, 2H), 3,31 (m, 1H), 2,27 (m, 1H), 1,74 (m, 1H), 1,21 (s, 3H), 1,13 (s, 3H):

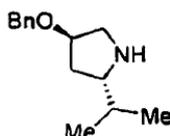
60 Etapa D



65

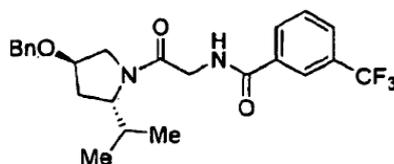
Bencil (2S,4R)-4-(Benciloxi)-2-isopropenilpirrolidina-1-carboxilato. Bencil (2S,4R)-4-(Benciloxi)-2-(1-hidroxi-1-metiletil)pirrolidina-1-carboxilato (2,22 g, 6,01 mmol) se disolvió en tolueno (40 mL) y trietilamina (10,0 mL, 72 mmol) bajo nitrógeno. La mezcla se enfrió a -50 °C y se añadió cloruro de tionilo (0,44 mL; 6,0 mmol) en forma de gotas. Después de agitar durante tres horas a -30 °C, la mezcla se enfrió con la adición de agua. La mezcla resultante se extrajo dos veces con acetato de etilo y los extractos orgánicos se lavaron con salmuera, secaron sobre Na₂SO₄, filtraron y concentraron. El residuo se sometió a cromatografía en gel de sílice (10% a 20% acetato de etilo/hexano) para dar 1,10 g (52%) de la olefina como un aceite amarillo pálido. LC/MS (M+H)⁺ m/z = 352,2; ¹H NMR (CDCl₃) δ 7,35 (m, 10H), 5,16 (m, 2H), 4,84 (m, 2H), 4,52 (m, 3H), 4,16 (m, 1H), 3,87 (m, 1H), 3,58 (m, 1H), 2,29 (m, 1H), 1,94 (m, 1H), 1,69 (m, 3H).

Etapa E



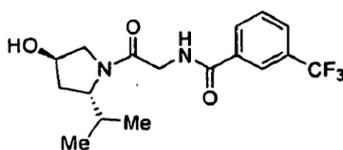
(2S,4R)-4-(Benciloxi)-2-isopropilpirrolidina. Bencil (2S,4R)-4-(Benciloxi)-2-isopropenilpirrolidina-1-carboxilato (1,00 g, 2,84 mmol) se disolvió en etanol (40 mL) y después se añadió 5% Pd-C (100 mg) a la solución. El matraz se purgó con hidrógeno y después se agitó en un Parr bajo atmósfera 53 psi de hidrógeno durante 17 horas. La reacción se purgó después con nitrógeno y filtró a través de Celite en una frita de cristal y se lavó con metanol. El filtrado se concentró y se sometió a cromatografía en gel de sílice (1% trietilamina / 10% metanol / 89% acetato de etilo) para proveer la amina como un aceite amarillo pálido, 0,53 g (85%) LC/MS (M+H)⁺ m/z = 220,2; ¹H NMR (CDCl₃) δ 7,33 (m, 5H), 4,49 (, 2H), 4,12 (m 1H), 3,19 (dd, 1H), 3,00 (m, 2H), 2,05 (m, 1H), 1,96 (bs, 1H), 1,49 (m, 2H), 1,00 (d, 3H), 0,91 (d, 3H).

Etapa F



N-{2-[(2S,4R)-4-Benciloxi-2-isopropilpirrolidina-1-il]-2-oxoetil}-3-(trifluorometil)benzamida. (2S,4R)-4-(Benciloxi)-2-isopropilpirrolidina (0,410 g, 1,90 mmol) se disolvió en diclorometano (30 mL) bajo nitrógeno. Se añadió (3-Trifluorometil-benzoilamino)-ácido acético (0,462 g, 1,90 mmol) seguido de EDC (0,394 g, 2,06 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche. LC/MS reveló que la reacción aún no estaba completa. Se añadió más (3-Trifluorometil-benzoilamino)-ácido acético (0,12 g, 0,48 mmoles) y más EDC (0,30 g, 1,6 mmoles) y se agitó de manera continuada durante 3 horas a temperatura ambiente, después a reflujo durante 1,5 horas. La mezcla se sometió a cromatografía en gel de sílice eluyendo con 30% acetato de etilo/hexano para proporcionar 0,66 g (79%) del producto unido como un aceite incoloro. LC/MS (M+H)⁺ m/z = 449,2; ¹H NMR (CDCl₃) δ 8,03 (m, 1H), 7,76 (m, 1H), 7,58 (m, 2H), 7,34 (m, 5H), 4,52 (m, 2H), 4,03-4,34 (m, 4H), 3,65 (m, 1H), 3,48 (m, 1H), 2,54 (m, 1H), 2,12 (m, 1H), 1,92 (m, 1H), 0,92 (d, 3H), 0,77 (d, 3H).

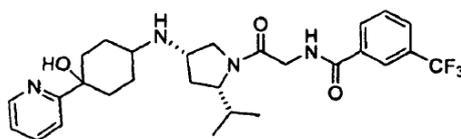
Etapa G



N-{2-[(2S,4R)-4-Hidroxi-2-isopropilpirrolidina-1-il]-2-oxoetil}-3-(trifluorometil)benzamida. N-{2-[(2S,4R)-4-Benciloxi-2-isopropilpirrolidina-1-il]-2-oxoetil}-3-(trifluorometil)benzamida (0,630 g, 1,40 mmol) se disolvió en metanol (60 mL) y después se añadió hidróxido de paladio (90 mg) a la solución. El matraz se purgó con hidrógeno y después se agitó bajo una atmósfera de hidrógeno usando un globo. Después de tres horas, TLC indicó el consumo completo del material de inicio. La reacción se purgó después con nitrógeno y filtró a través de Celite en una frita de cristal y se lavó con metanol. El filtrado se concentró para dar el alcohol deseado como un sólido blanco, 0,52 g (100%). LC/MS (M+H)⁺ m/z = 359,2; ¹H NMR (CDCl₃) δ 8,11 (, 2H), 7,53-7,82 (m, 3H), 4,04-4,52 (m, 4H), 3,63 (m, 1H), 3,43 (m, 1H), 2,50 (m, 1H), 1,86-2,25 (m, 2H), 0,89 (d, 3H), 0,78 (d, 3H).

Etapa H

5



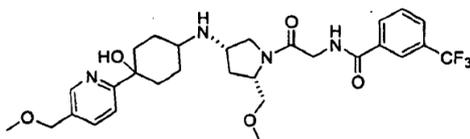
10 **N-(2-((2S,4S)-4-((4-Hidroxi-4-piridin-2-ilciclohexil)amino)-2-isopropil-pirrolidin-1-il)-2-oxoetil)-3-**
(trifluoro-metil)benzamida. El compuesto del título se preparó a partir del intermediario anterior siguiendo los
 procedimientos descritos para el Ejemplo 59. Isómero Rf mayor: LCMS (M+H)⁺ m/z = 533,3; ¹H NMR (CD₃OD, sal
 15 bis-trifluoroacetato) δ 8,66 (m, 1H), 8,20 (m, 3H), 7,94 (m, 2H), 7,74 (m, 1H), 7,59 (m, 1H), 4,36 (m, 2H), 4,06-4,27
 (m, 2H), 4,00 (m, 1H), 3,63 (m, 1H), 3,46 (m, 1H), 2,63 (m, 1H), 2,50 (m, 1H), 2,34 (m, 4H), 1,76-2,05 (m, 5H), 0,96
 (d, 3H), 0,93 (d, 3H); Isómero Rf menor: LCMS (M+H)⁺ m/z = 533,2; ¹H NMR (CD₃OD, sal bis-trifluoroacetato) δ 8,66
 (m, 1H), 8,24 (m, 3H), 7,96 (m, 2H), 7,72 (m, 2H), 4,00-4,42 (m, 5H), 3,45 (m, 2H), 2,65 (m, 1H), 2,49 (m, 1H), 2,22
 (m, 4H), 1,95 (m, 5H), 0,96 (d, 3H), 0,91 (d, 3H).

Los siguientes Ejemplos 68-71 se prepararon de una manera similar al Ejemplo 67.

20

Ejemplo 68

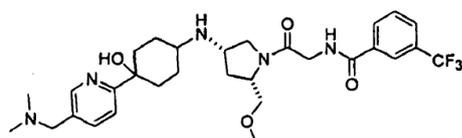
25



30 **N-(2-[(2S,4S)-4-((4-Hidroxi-4-[5-(metoximetil)piridin-2-il]ciclohexil)-amino)-2-(metoximetil)pirrolidin-**
1-il]-2-oxoetil)-3-(trifluorometil)benzamida. MS (M+H)⁺ 579.

Ejemplo 69

35

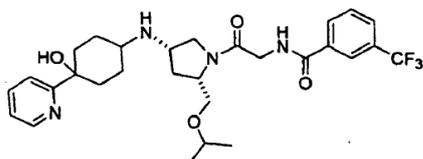


40

N-(2-[(2S,4S)-4-((4-[5-(Dimetilamino)metil]piridin-2-il)-4-hidroxi-ciclohexil)amino)-2-
(metoximetil)pirrolidin-1-il]-2-oxoetil)-3-(trifluorometil)benzamida. MS (M+H)⁺ 592.

Ejemplo 70

45



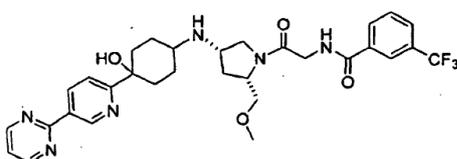
50

N-(2-[(2S,4S)-4-((4-Hidroxi-4-piridin-2-ilciclohexil)amino)-2-(isopropoxi-metil)pirrolidin-1-il]-2-oxoetil)-
3-(trifluoro-metil)benzamida. MS (M+H)⁺ 563.

55

Ejemplo 71

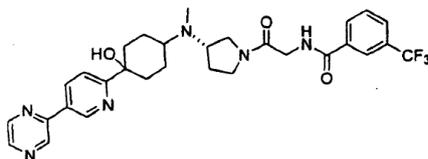
60



65 **N-(2-[(2S,4S)-4-((4-Hidroxi-4-(5-pirimidin-2-ilpiridin-2-il)ciclohexil)amino)-2-(metoximetil)pirrolidin-1-**
il]-2-oxoetil)-3-(trifluoro-metil)benzamida. MS (M+H) 613,3.

Ejemplo 72

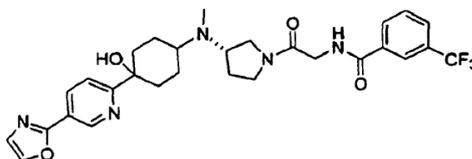
5



10 **N-(2-((3S)-3-[[4-Hidroxi-4-(5-pirazin-2-il)piridin-2-il]ciclohexil](metil)amino]pirrolidin-1-il)-2-oxoetil)-3-(trifluoro-metil)benzamida.** N-(2-((3S)-3-[[4-Hidroxi-4-(5-pirazin-2-il)piridin-2-il]ciclohexil](metil)amino)pirrolidin-1-il)-2-oxoetil)-3-(trifluoro-metil)benzamida (29,0 mg, 0,051 mmol) y 37% de formaldehído acuoso (21 μ L, 0,26 mmol) se disolvieron en THF (1,0 mL). La mezcla se evaporó hasta secarse. Después el residuo se absorbió en THF (1 mL) y se añadió triacetoxiborohidruro de sodio (24 mg, 0,11 mmol). Después de agitarse a temperatura ambiente durante la noche, la mezcla se purificó con HPLC para proporcionar el compuesto del título (5,9 mg). MS (M+H) 583,3.

Ejemplo 73

20



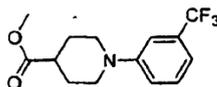
25 **N-(2-((3S)-3-[[4-Hidroxi-4-(5-(1,3-oxazol-2-il)piridin-2-il]ciclohexil](metil)amino]pirrolidin-1-il)-2-oxoetil)-3-(trifluoro-metil)benzamida.** N-(2-((3S)-3-[[4-Hidroxi-4-(5-(1,3-oxazol-2-il)piridin-2-il]ciclohexil]amino)pirrolidin-1-il)-2-oxoetil)-3-(trifluoro-metil)benzamida (45 mg, 0,081 mmol) y 37% de formaldehído acuoso (30 mg, 1,0 mmol) se disolvieron en cloruro de metileno (5,6 mL). La mezcla se evaporó hasta secarse. Después el residuo se absorbió en THF (1 mL) y se añadió triacetoxiborohidruro de sodio (38 mg, 0,18 mmol). Después de agitarse a temperatura ambiente durante la noche, la mezcla se purificó con HPLC para proporcionar el compuesto del título (27 mg). MS (M+H) 572,3.

35

Ejemplo 74

Etapa A

40

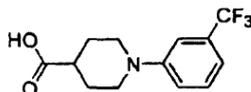


45 **Metil 1-[3-(Trifluorometil)fenil]fenil]piperidina-4-carboxilato.** Metil piperidina-4-carboxilato (2,0 g, 14 mmol), 1-bromo-3-(trifluorometil)bencono (1,5 g, 6,8 mmol) y potasio tert-butóxido (0,76 g, 6,8 mmol) en un disolvente mezclado de tolueno (20 mL) y DMF (4 mL) se añadió [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloropaladio(II), compuesto con diclorometano (1:1) (0,3 g, 0,4 mmol) bajo nitrógeno. La mezcla se calentó a 130 °C en un baño de aceite durante la noche. Después de enfriamiento a temperatura ambiente, la mezcla se filtró a través de celite y se diluyó con EtOAc. La solución resultante se lavó con NaHCO₃ saturado. La capa acuosa se extrajo con EtOAc dos veces. Las capas orgánicas combinadas se secaron (MgSO₄), concentraron y sometieron a cromatografía con EtOAc/hexanos (20% a 40%) para dar 0,9 g de producto. MS (M+H) 288,2.

50

Etapa B

55

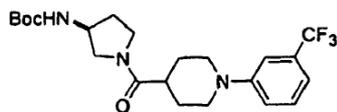


60 **1-[3-(Trifluorometil)fenil]fenil]piperidina-4-ácido carboxílico.** Metil 1-[3-(Trifluorometil)fenil]fenil]piperidina-4-carboxilato (0,9 g, 3 mmol) se trató con la mezcla de 2 M de hidróxido de sodio en agua (10 mL), THF (10 mL) y metanol (10 mL) a 50 °C durante 1 horas. Después de neutralizarse con HCl concentrado (pH=3), la solución se concentró. El residuo resultante se trató de manera azeotrópica con benceno 3 veces para dar el compuesto del título que se usó para la siguiente reacción sin purificaciones. MS (M+H) 274,1.

65

Etapa C

5

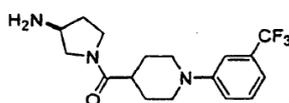


10

15

Etapa D

20

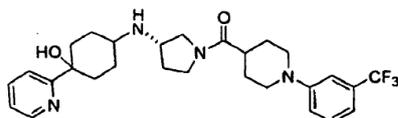


25

(3S)-1-((1-[3-(Trifluorometil)fenil]piperidin-4-il)carbonyl)pirrolidin-3-amina bis(trifluoroacetato). *tert*-Butil [(3S)-1-((1-[3-(Trifluorometil)fenil]piperidin-4-il)carbonyl)pirrolidin-3-il]carbamatos (0,975 g, 2,21 mmol) se trató con ácido trifluoroacético (5 mL) y cloruro de metileno (5 mL) durante 1 horas a temperatura ambiente. La solución se concentró para dar 1,75 g de producto que se usó para la siguiente etapa sin purificación.

Etapa E

30



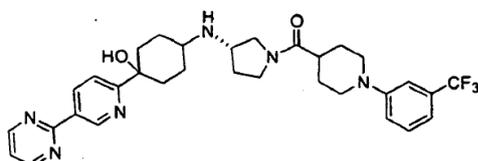
35

40

1-Piridin-2-il-4-(((3S)-1-((1-[3-(trifluorometil)fenil]piperidin-4-il)carbonyl)pirrolidin-3-il)amino)ciclohexanol. (3S)-1-((1-[3-(Trifluorometil)fenil]piperidin-4-il)carbonyl)pirrolidin-3-amina bis(trifluoroacetato) (110 mg, 0,20 mmol), 4-hidroxi-4-piridin-2-il-ciclohexanona (45 mg, 0,24 mmol), trietilamina (0,082 mL, 0,59 mmol) y triacetoxiborohidruro de sodio (83 mg, 0,39 mmol) se mezclaron en cloruro de metileno (6 mL). Después de agitación durante la noche, la mezcla de la reacción se diluyó con EtOAc y se lavó con Na₂CO₃ saturado. La capa acuosa se extrajo con EtOAc tres veces. Las capas orgánicas combinadas se secaron (MgSO₄), concentraron y purificaron mediante columna de gel de sílice (EtOAc a 1% Et₃N/EtOAc a 5% Et₃N/EtOAc) para proporcionar el compuesto del título. LCMS (M+H) = 517,2.

45 Ejemplo 75

50

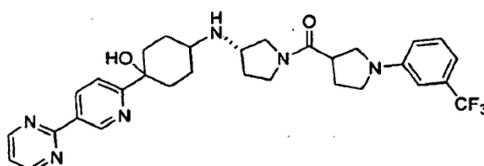


55

1-(5-pirimidin-2-ilpiridin-2-il)-4-(((3S)-1-((1-[3-(trifluorometil)fenil]piperidin-4-il)carbonyl)pirrolidin-3-il)amino)ciclohexanol. El compuesto del título se preparó de una manera análoga a la descrita para el Ejemplo 74. MS (M+H) 595,2.

Ejemplo 76

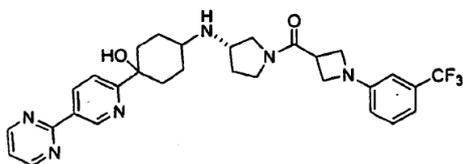
60



65

5 **1-(5-Pirimidin-2-ilpiridin-2-il)-4-[[{(3S)-1-({1-[3-(trifluorometil)fenil]pirrolidin-3-il)carbonil]pirrolidin-3-il]amino}ciclohexanol.** El compuesto del título se preparó de una manera análoga a la descrita para el Ejemplo 74. MS (M+H) 581,2.

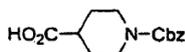
10 Ejemplo 77



15 **1-(5-Pirimidin-2-ilpiridin-2-il)-4-[[{(3S)-1-({1-[3-(trifluorometil)fenil]azetidín-3-il)carbonil]pirrolidin-3-il]amino}ciclohexanol.** El compuesto del título se preparó de una manera análoga a la descrita para el Ejemplo 74. MS (M+H) 567,2.

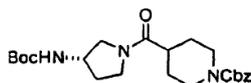
20 Ejemplo 78

Etapa A



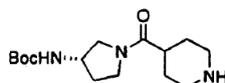
25 **1-[(Benciloxi)carbonil]piperidina-4-ácido carboxílico.** Trietilamina (8,1 mL, 58 mmol) se añadió a una solución de piperidina-4-ácido carboxílico (5 g, 40 mmol) y clorformato de bencilo (7,9 g, 46 mmol) en diclorometano (100 mL) en un baño de hielo-agua. Después de agitarse durante la noche, la solución se lavó con HCl concentrado y salmuera, secó sobre Na₂SO₄ y concentró. La cromatografía en gel de sílice dio el compuesto del título (10 g) como un aceite. MS (M+H) 264,2.

30 Etapa B



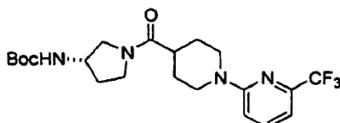
35 **Bencil-4-[[{(3S)-3-[(tert-Butoxicarbonil)amino]pirrolidin-1-il]carbonil]piperidina-2-carboxilato.** Una mezcla de 1-[(Benciloxi)carbonil]piperidina-4-ácido carboxílico (5 g, 20 mmol), *tert*-butil (3S)-pirrolidin-3-ilcarbamato (3,9 g, 21 mmol), benzotriazol-1-iloxitris(dimetilamino)fosfonio hexafluorofosfato (9,2 g, 21 mmol), y trietilamina (3,8 g, 38 mmol) en diclorometano (100 mL) se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La reacción se lavó con agua, secó sobre Na₂SO₄ y concentró. El residuo se sometió a cromatografía en gel de sílice para dar 7,5 g de producto. MS (M+H) 432,2.

40 Etapa C



45 ***tert*-Butil [(3S)-1-(Piperidin-4-ilcarbonil)pirrolidin-3-il]carbamato.** Una mezcla de bencil 4-[[{(3S)-3-[(*tert*-Butoxicarbonil)amino]pirrolidin-1-il]carbonil]piperidina-2-carboxilato (7,5 g, 17 mmol) y paladio en carbono (800 mg, 8 mmol) en metanol (100 mL) se agitó bajo hidrogeno en 50 psi durante la noche. La mezcla se filtró a través de celite y el filtrado se concentró para dar 5,1 g de producto como un sólido blanco. MS (M+H) 298,2.

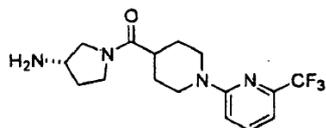
50 Etapa D



55 ***tert*-Butil [(3S)-1-({1-[6-(Trifluorometil)piridin-2-il]piperidin-4-il}carbonil)pirrolidin-3-il]carbamato.** Una solución de 2-cloro-6-(trifluorometil)piridina (1,8 g, 9,9 mmol), *tert*-Butil [(3S)-1-(piperidin-4-ilcarbonil)pirrolidin-3-il]carbamato (2,97 g, 10,0 mmol) y trietilamina (4,1 mL, 30 mmol) en DMF (50 mL) se calentó a 100 °C durante 4 horas. Después de enfriamiento, se añadió acetato de etilo. La solución resultante se lavó con salmuera varias veces, secó sobre Na₂SO₄ y concentró. El residuo se sometió a cromatografía en gel de sílice para dar el compuesto del título (1,3 g) como un sólido amarillo. MS (M+H) 443,2.

Etapa E

5

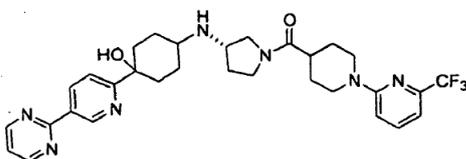


10 **(3S)-1-((1-[6-(Trifluorometil)piridin-2-il]piperidin-4-il)carbonil)pirrolidin-3-amina.** *tert*-Butil [(3S)-1-((1-[6-(Trifluorometil)piridin-2-il]piperidin-4-il)carbonil)pirrolidin-3-il]carbamatos (1,3 g, 2,9 mmol) se disolvió en una solución 4 M de HCl en 1,4-dioxano (10 mL). Después de agitar a temperatura ambiente durante 1 horas, la solución se concentró para dar el producto deseado como sal HCl (0,6 g). MS (M+H) 343,1.

Etapa F

15

20



25 **1-(5-Pirimidin-2-ilpiridin-2-il)-4-(((3S)-1-((1-[6-(trifluorometil)piridin-2-il]piperidin-4-il)carbonil)pirrolidin-3-il)amino)ciclohexanol.** Una solución de (3S)-1-((1-[6-(Trifluorometil)piridin-2-il]piperidin-4-il)carbonil)pirrolidin-3-amina (40 mg, 0,1 mmol), 4-hidroxi-4-(5-pirimidin-2-ilpiridin-2-il)ciclohexanona (47 mg, 0,18 mmol), triacetoxiborohidruro de sodio (50 mg, 0,23 mmol), y trietilamina (35 mg, 0,35 mmol) en diclorometano (10 mL) se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla de la reacción se pasó a través de una almohadilla de gel de sílice. El filtrado se concentró y purificó con HPLC para dar los isómeros *cis*- y *trans*-. MS (M+H) 596,2 para ambos isómeros.

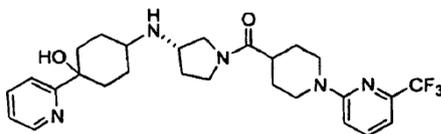
30

Los siguientes ejemplos se prepararon de una manera análoga a la del Ejemplo 78.

Ejemplo 79

35

40

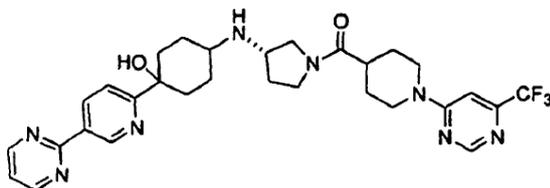


45 **1-Piridin-2-il-4-(((3S)-1-((1-[6-(trifluorometil)piridin-2-il]piperidin-4-il)carbonil)pirrolidin-3-il)amino)ciclohexanol.** MS (M+H) 518,2.

45

Ejemplo 80

50



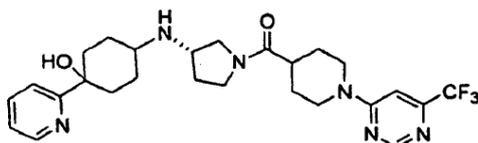
55

60 **1-(6-Pirimidin-2-ilpiridin-3-il)-4-(((3S)-1-((1-[6-(trifluorometil)pirimidin-4-il]piperidin-4-il)carbonil)pirrolidin-3-il)amino)ciclohexanol.** MS (M+H) 597,3.

60

Ejemplo 81

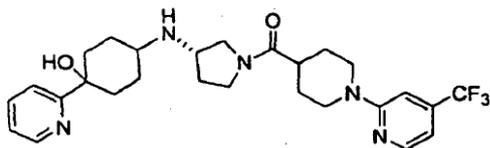
65



1-Piridin-2-il-4-[[{(3S)-1-({1-[6-(trifluorometil)pirimidin-4-il]piperidin-4-il}carbonil)pirrolidin-3-il]amino}ciclohexanol. MS (M+H) 519,2.

Ejemplo 82

5

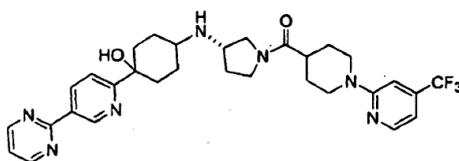


10

1-Piridin-2-il-4-[[{(3S)-1-({1-[4-(trifluorometil)piridin-2-il]piperidin-4-il}carbonil)pirrolidin-3-il]amino}ciclohexanol. MS (M+H) 518,2.

15

Ejemplo 83



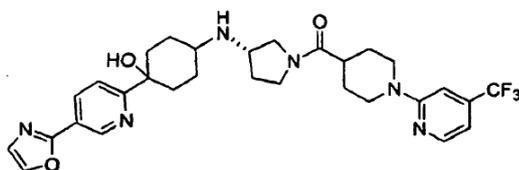
20

25

1-(5-Pirimidin-2-ilpiridin-2-il)-4-[[{(3S)-1-({1-[4-(trifluorometil)piridin-2-il]piperidin-4-il}carbonil)pirrolidin-3-il]amino}ciclohexanol. MS (M+H) 596,2.

Ejemplo 84

30

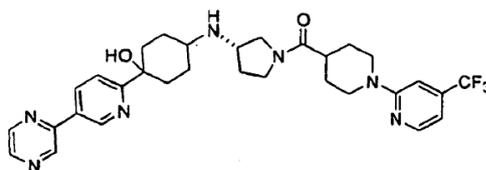


35

1-[5-(1,3-Oxazol-2-il)piridin-2-il]-4-[[{(3S)-1-({1-[4-(trifluorometil)piridin-2-il]piperidin-4-il}carbonil)pirrolidin-3-il]amino}ciclohexanol. MS (M+H) 584,2.

40

Ejemplo 85



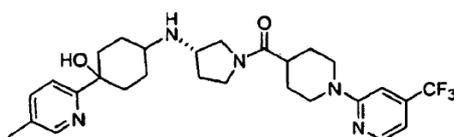
45

1-(5-Pirazin-2-ilpiridin-2-il)-4-[[{(3S)-1-({1-[4-(trifluorometil)piridin-2-il]piperidin-4-il}carbonil)pirrolidin-3-il]amino}ciclohexanol. MS (M+H) 596,2.

50

Ejemplo 86

55



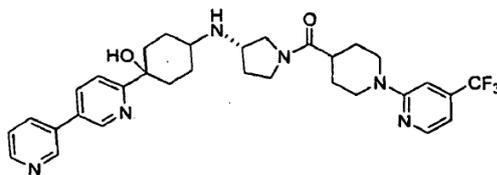
60

1-(5-Metilpiridin-2-il)-4-[[{(3S)-1-({1-[4-(trifluorometil)piridin-2-il]piperidin-4-il}carbonil)pirrolidin-3-il]amino}ciclohexanol. MS (M+H) 532,2.

65

Ejemplo 87

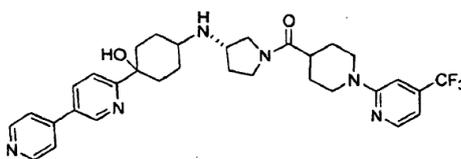
5



10 **1-(3,3'-Bipiridin-6-yl)-4-((3S)-1-((1-[4-(trifluorometil)piridin-2-yl]piperidin-4-yl)carbonil)pirrolidin-3-yl)amino)ciclohexanol.** MS (M+H) 595,3.

Ejemplo 88

15

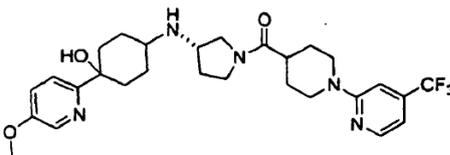


20

25 **1-(3,4'-Bipiridin-6-yl)-4-((3S)-1-((1-[4-(trifluorometil)piridin-2-yl]piperidin-4-yl)carbonil)pirrolidin-3-yl)amino)ciclohexanol.** MS (M+H) 595,3.

Ejemplo 89

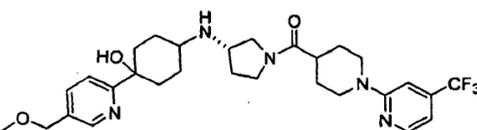
30



35 **1-(5-Metoxipiridin-2-yl)-4-((3S)-1-((1-[4-(trifluorometil)piridin-2-yl]piperidin-4-yl)carbonil)pirrolidin-3-yl)amino)ciclohexanol.** MS (M+H) 548,2.

Ejemplo 90

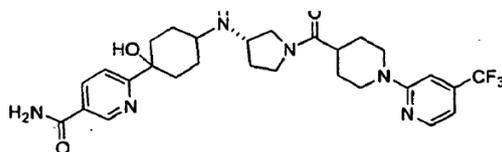
40



45 **1-[5-(Metoximetil)piridin-2-yl]-4-((3S)-1-((1-[4-(trifluorometil)piridin-2-yl]piperidin-4-yl)carbonil)pirrolidin-3-yl)amino)ciclohexanol.** MS (M+H) 562,2.

Ejemplo 91

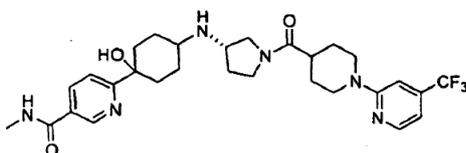
50



55 **6-[1-Hidroxi-4-((3S)-1-((1-[4-(trifluorometil)piridin-2-yl]piperidin-4-yl)carbonil)pirrolidin-3-yl)amino)ciclohexil]nicotamida.** MS (M+H) 561,3.

Ejemplo 92

60

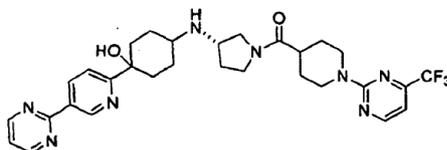


65

6-[1-Hidroxi-4-[[[(3S)-1-({1-[4-(trifluorometil)piridin-2-il]piperidin-4-il]carbonil)pirrolidin-3-il]amino]ciclohexil]-N-metilnicotamida. MS (M+H) 575,3.

Ejemplo 93

5

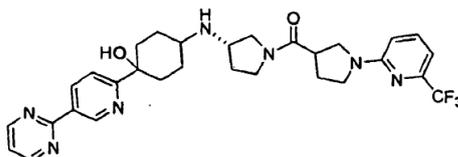


10

1-(5-Pirimidin-2-ilpiridin-2-il)-4-[[[(3S)-1-({1-[4-(trifluorometil)pirimidin-2-il]piperidin-4-il]carbonil)pirrolidin-3-il]amino]ciclohexanol. MS (M+H) 597,4.

Ejemplo 94

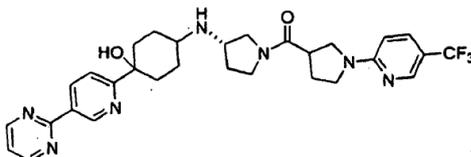
20



1-(5-Pirimidin-2-ilpiridin-2-il)-4-[[[(3S)-1-({1-[4-(trifluorometil)piridin-2-il]pirrolidin-3-il]carbonil)pirrolidin-3-il]amino]ciclohexanol. MS (M+H) 582,2.

Ejemplo 95

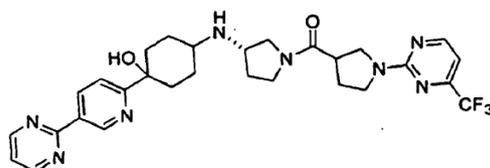
30



1-(5-Pirimidin-2-ilpiridin-2-il)-4-[[[(3S)-1-({1-[5-(trifluorometil)piridin-2-il]pirrolidin-3-il]carbonil)pirrolidin-3-il]amino]ciclohexanol. MS (M+H) 582,3.

Ejemplo 96

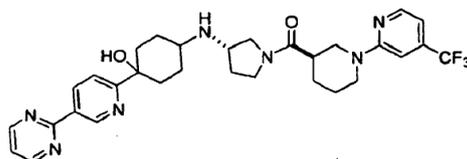
40



1-(5-Pirimidin-2-ilpiridin-2-il)-4-[[[(3S)-1-({1-[4-(trifluorometil)pirimidin-2-il]pirrolidin-3-il]carbonil)pirrolidin-3-il]amino]ciclohexanol. MS (M+H) 583,3.

Ejemplo 97

50

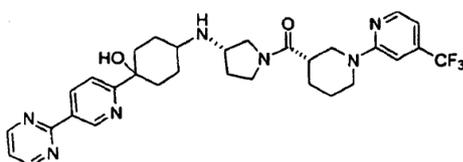


55

1-(5-Pirimidin-2-ilpiridin-2-il)-4-[[[(3S)-1-({(3R)-1-[4-(trifluorometil)piridin-2-il]piperidin-3-il]carbonil)pirrolidin-3-il]amino]ciclohexanol. MS (M+H) 594,4.

Ejemplo 98

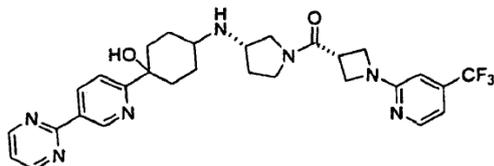
65



1-(5-Pirimidin-2-ilpiridin-2-il)-4-[[{(3S)-1-({(3S)-1-[4-(trifluorometil)piridin-2-il]piperidin-3-il)carbonil]pirrolidin-3-il]amino]ciclohexanol. MS (M+H) 596,4.

Ejemplo 99

5



10

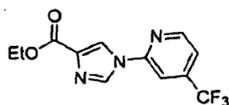
1-(5-Pirimidin-2-ilpiridin-2-il)-4-[[{(3S)-1-({1-[4-(trifluorometil)piridin-2-il]azetidín-3-il)carbonil]pirrolidin-3-il]amino]ciclohexanol. MS (M+H) 568,1.

15

Ejemplo 100

Etapa A

20



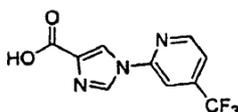
25

Etil 1-[4-(Trifluorometil)piridin-2-il]-1H-imidazol-4-carboxilato. A una solución de metil 1H-imidazol-4-carboxilato (417 mg, 3,3 mmol) en DMF (10 mL) se añadió hidruro de sodio (130 mg, 3,3 mmol). Después de agitación durante 1 hora a temperatura ambiente, se añadió 2-cloro-4-(trifluorometil)piridina (500 mg, 2,8 mmol). La mezcla se agitó a 80 °C durante la noche. Después de enfriarse a temperatura ambiente, se añadió acetato de etilo, la solución se lavó con salmuera varias veces, secó (MgSO₄) y concentró. La cromatografía en gel de sílice eluyendo con EtOAc/hexanos (1:1) permitió el compuesto del título (120 mg). MS (M+H) 568,1.

30

Etapa B

35



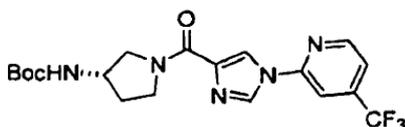
40

1-[4-(Trifluorometil)piridin-2-il]-1H-imidazol-4-ácido carboxílico. A una solución de metil 1-[4-(Trifluorometil)piridin-2-il]-1H-imidazol-4-carboxilato (120 mg, 0,44 mmol) en metanol (2,5 mL) se añadió una solución 5 M de hidróxido de sodio en agua (2,5 mL) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. Después de la retirada de metanol bajo vacío, la solución resultante se acidificó con HCl concentrado (pH = 5) y concentró. El residuo se absorbió en acetona y los insolubles se filtraron. El filtrado se evaporó para dar el compuesto del título (120 mg). MS (M+H) 258,2.

45

Etapa C

50



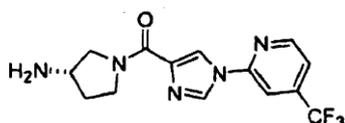
55

tert-Butil [(3S)-1-({1-[4-(Trifluorometil)piridin-2-il]-1H-imidazol-4-il}carbonil)pirrolidin-3-il]carbamato. A una solución de 1-[4-(trifluorometil)piridin-2-il]-1H-imidazol-4-ácido carboxílico (120 mg, 0,47 mmol) y tert-butil (3S)-pirrolidin-3-ilcarbamato (87 mg, 0,47 mmol) en DMF (3 mL) se añadió benzotriazol-2-iloxitris(dimetilamino)fosfonio hexafluorofosfato (210 mg, 0,47 mmol) seguido de trietilamina (0,20 mL, 1,4 mmol). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche y purificó con HPLC para dar el compuesto del título. MS (M+H) 426,3.

60

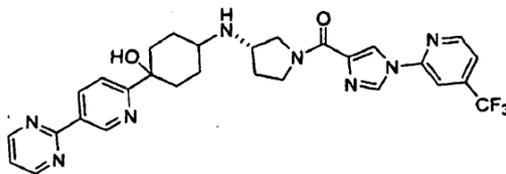
Etapa D

65



5
Etapa E

1-((3S)-1-[4-(Trifluorometil)piridin-2-il]-1H-imidazol-4-il]carbonil)pirrolidin-3-amina. A una solución de *tert*-butil [(3S)-1-({1-[4-(trifluorometil)piridin-2-il]-1H-imidazol-4-il]carbonil)pirrolidin-3-il]carbamato (120 mg, 0,28 mmol) en metanol (2 mL) se añadió a una solución 0,4 M de HCl en 1,4-dioxano (3,0 mL). Después de agitarse durante 0,5 horas, la solución se concentró bajo vacío para dar el compuesto del título. MS (M+H) 326,2.

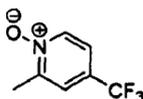


15
Etapa E

1-(6-Pirimidin-2-ilpiridin-3-il)-4-(((3S)-1-({1-[4-(trifluorometil)piridin-2-il]-1H-imidazol-4-il]carbonil)pirrolidin-3-il]amino)ciclohexanol. A una solución de (3S)-1-[4-(trifluorometil)piridin-2-il]-1H-imidazol-4-il]carbonil)pirrolidin-3-amina (50 mg, 0,15 mmol) y 4-hidroxi-4-(6-pirimidin-2-ilpiridin-3-il)ciclohexanona (41 mg, 0,15 mmol) en cloruro de metileno (3 mL) se añadió triacetoxiborohidruro de sodio (36 mg, 0,17 mmol) seguido de trietilamina (0,086 mL, 0,61 mmol). Después de agitar a temperatura ambiente durante 2 horas, se añadió EtOAc (50 mL). La solución se lavó con solución de NaHCO₃ y agua, secó (MgSO₄) y concentró. La purificación con HPLC proporcionó dos isómeros. MS (M+H) 579,3 para ambos isómeros.

20
Ejemplo 101

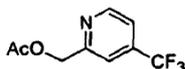
25
Etapa A



30
Etapa B

2-Metil-4-(trifluorometil)piridina 1-Óxido. A una solución de 2-metil-4-(trifluorometil)piridina (3,9 g, 24 mmol) en cloruro de metileno (50 mL) se añadió ácido *m*-cloroperbenzoico (7,0 g, 31 mmol). Después de agitar a temperatura ambiente durante la noche, la solución se lavó con 50 mL de 1 N NaOH. La fase de agua se volvió a extraer con cloruro de metileno. Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre Na₂SO₄ y concentraron bajo vacío para dar el compuesto del título. MS (M+H) 178,1.

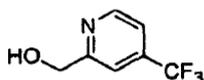
35
Etapa B



40
Etapa C

[4-(Trifluorometil)piridin-2-il]metil Acetato. 2-Metil-4-(trifluorometil)piridina 1-óxido (4,0 g, 22 mmol) se añadió a anhídruo acético (12 mL) a 120 °C. La mezcla se sometió a reflujo durante 1 hora. A ellas se añadió cuidadosamente 10 mL de etanol. El reflujo continuó durante 10 minutos. La mezcla se vertió en hielo, neutralizó con NaHCO₃, extrajo con Et₂O. La capa orgánica se secó (MgSO₄) y concentró. La cromatografía en gel de sílice (5:2 hexanos/EtOAc) proporcionó el producto (3,4 g) como un aceite marrón. MS (M+H) 220,1.

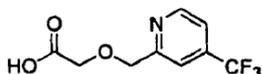
45
Etapa C



50
Etapa D

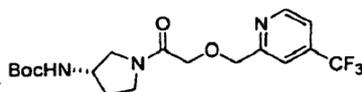
[4-(Trifluorometil)piridin-2-il]metanol. A una solución de [4-(Trifluorometil)piridin-2-il]metil acetato (1,0 g, 3,2 mmol) en metanol (10 mL) se añadió una solución 1,0 M de hidróxido de sodio en agua (10 mL). Después de agitar durante la noche, la solución se diluyó con 20 mL de agua y extrajo con EtOAc dos veces. Las capas orgánicas combinadas se secaron (MgSO₄) y concentraron bajo vacío. La cromatografía en gel de sílice eluyendo con hexanos/EtOAc (1:1) permitió el compuesto del título (0,34 g) como un aceite claro. MS (M+H) 178,1.

55
Etapa D



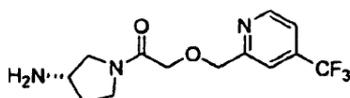
{[4-(Trifluorometil)piridin-2-il]metoxi}ácido acético. A una solución de [4-(Trifluorometil)piridin-2-il]metanol (340 mg, 1,9 mmol) en DMF (10 mL) se añadió hidruro de sodio (150 mg, 3,8 mmol). Después de agitar a temperatura ambiente durante 5 minutos, se añadió 1,1-dimetiletil bromoacetato (0,28 mL, 1,9 mmol). La agitación continuó a temperatura ambiente durante 1 hora. Se añadió agua (20 mL) y la solución resultante se extrajo con EtOAc. La capa de agua se neutralizó a pH=5 con HCl y se extrajo con EtOAc dos veces. Las capas orgánicas combinadas se secaron (MgSO₄) y concentraron bajo vacío para dar el compuesto del título que se usó para la siguiente reacción sin purificación. MS (M+H) 292,2.

Etapa E



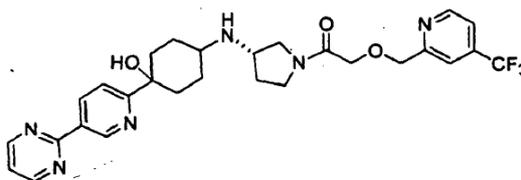
tert-Butil [(3S)-1-({1-[4-(Trifluorometil)piridin-2-il]metoxi}acetil)pirrolidin-3-il]carbamato. A una solución de {[4-(Trifluorometil)piridin-2-il]metoxi}ácido acético (450 mg, 1,9 mmol) y tert-butil (3S)-pirrolidin-3-ilcarbamato (360 mg, 1,9 mmol) en DMF (10 mL) se añadió benzotriazol-1-iloxitris(dimetilamino)fosfonio hexafluorofosfato (880 mg, 2,0 mmol) seguido de trietilamina (0,80 mL, 5,7 mmol). Después de agitar a temperatura ambiente durante la noche, se añadió acetato de etilo. La solución se lavó con 1 N Na OH y agua. La purificación en columna de gel de sílice eluyendo con EtOAc proporcionó el compuesto del título (300 mg) como un aceite claro. MS (M+H) 404,3.

Etapa F



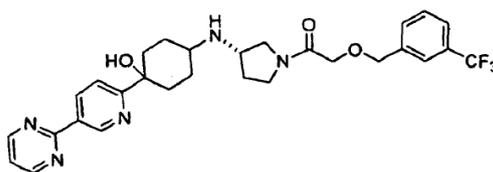
1-({1-[4-(Trifluorometil)piridin-2-il]metoxi}acetil)pirrolidin-3-amina. A una solución de tert-butil [(3S)-1-({1-[4-(Trifluorometil)piridin-2-il]metoxi}acetil)pirrolidin-3-il]carbamato (300 mg, 0,74 mmol) en metanol (3 mL) se añadió una solución 0,4 M de HCl en 1,4-dioxano (6 mL). Después de agitar durante 0,5 horas a temperatura ambiente, la solución se concentró bajo vacío para dar el compuesto del título. MS (M+H) 304,2.

Etapa G



1-(5-Pirimidin-2-ilpiridin-2-il)-4-({(3S)-1-({1-[4-(trifluorometil)piridin-2-il]metoxi}acetil)pirrolidin-3-il}amino)ciclohexanol. A una solución de (3S)-1-({1-[4-(trifluorometil)piridin-2-il]metoxi}acetil)pirrolidin-3-amina (47 mg, 0,15 mmol) y 4-hidroxí-4-(5-pirimidin-2-piridin-2-il)ciclohexanona (41 mg, 0,15 mmol) en metanol (2 mL) e isopropanol (2 mL) se añadió triacetoxiborohidruro de sodio (36 mg, 0,17 mmol). Después de agitar a temperatura ambiente durante la noche, se añadió EtOAc. La solución se lavó con solución de NaHCO₃ y agua, secó (MgSO₄) y concentró. La purificación con HPLC proporcionó dos isómeros del compuesto del título. MS (M+H) 557,2 para ambos isómeros.

Ejemplo 102



1-(5-Pirimidin-2-ilpiridin-2-il)-4-[[{(3S)-1-{{4-(trifluorometil)2-fenil]metoxi}acetil}pirrolidin-3-il]amino]ciclohexanol. El compuesto del título se preparó de una manera análoga a la del Ejemplo 101. MS (M+H) 556,3.

5 APLICACIONES FARMACÉUTICAS DE LOS COMPUESTOS DE LA INVENCIÓN

La capacidad de los compuestos nuevos de la invención para antagonizar la función de CCR2 puede determinarse usando un análisis adecuado (por ejemplo, ensayo de alto rendimiento). Por ejemplo, un agente puede analizarse 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(25:15687-15692 (1998); WO 00/05265 y WO 98/02151).

En un ensayo práctico, se usa una proteína CCR2 que puede aislarse o derivarse de manera recombinante que tiene al menos una propiedad, actividad o característica funcional de una proteína CCR2 de mamífero. La propiedad específica puede ser una propiedad de enlace (con, por ejemplo, un ligando o inhibidor), una actividad señalizadora (por ejemplo, activación de una proteína G de mamífero, inducción de incremento rápido y temporal en la concentración de calcio libre citosólico [Ca⁺⁺]_i), función de respuesta celular (por ejemplo, estimulación de quimiotaxis o liberación de mediador inflamatorio por leucocitos), y similares.

En una realización, una composición que contiene una proteína CCR2 o variante de la misma se mantiene bajo condiciones adecuadas para el enlace. El receptor de CCR2 contacto con un compuesto que se analizará, y el enlace se detecta o mide.

En realizaciones alternativas, el ensayo es un ensayo con base celular y se usan células que se transfectan establemente o temporalmente con un vector o casete de expresión que tiene una secuencia de ácido nucleico que codifica el receptor de CCR2. Las células se mantienen bajo condiciones apropiadas para la expresión del receptor y se contactan con un agente bajo condiciones apropiadas para que ocurra el enlace. El enlace puede detectarse usando técnicas estándares. Por ejemplo, la extensión del enlace puede determinarse en relación con un control adecuado. También, una fracción celular, tal como una fracción de membrana, que contiene el receptor puede usarse en lugar de células enteras.

La detección de enlace o formación compleja puede detectarse directamente o indirectamente. Por ejemplo, el agente puede etiquetarse con una etiqueta adecuada (por ejemplo, etiqueta fluorescente, etiqueta, etiqueta de isótopo, etiqueta de enzima, y similares) y el enlace puede determinarse mediante la detección de la etiqueta. El enlace específico y/o competitivo puede evaluarse mediante estudios de competición o desplazamiento, usando agente o ligando no etiquetado como un competidor.

La actividad antagonista de CCR2 de agentes del análisis (por ejemplo, compuestos 3-cicloalquilaminopirrolidina de la fórmula I o II de la invención) pueden presentarse como la concentración inhibitoria requerida para el 50% de la inhibición (valores IC₅₀) o enlace específico en los ensayos de enlace del receptor usando MCP-1 ¹²⁵I-etiquetado, como ligando, y Células Mononucleares de Sangre Periférica (CMSP) preparadas a partir de sangre total humana por medio de centrifugación de gradiente de densidad. El enlace específico se define preferentemente como el enlace total (por ejemplo, total cpm o filtros) menos el enlace no específico. En enlace no específico se define como la cantidad de cpm aún detectada en presencia de exceso de competidor no etiquetado (por ejemplo, MCP-1).

Las CMSPs humanas descritas anteriormente pueden usarse en un ensayo adecuado de enlace. Por ejemplo, pueden incubarse de 200.000 a 500.000 células con 0,1 a 0,2 nM MCP-1 ¹²⁵I-etiquetado, con o sin competidor no etiquetado (10nM MCP-1) o varias concentraciones de compuestos a ser analizados. MCP-1 ¹²⁵I-etiquetado, puede prepararse mediante métodos adecuados o comprarse en vendedores comerciales (Perkin Elmer, Boston MA). Las reacciones del enlace pueden realizarse en 50 a 250 µl de un tampón de enlace consistente en 1M HEPES pH 7,2 y 0,1% BSA (albúmina de suero bovino), durante 30 minutos a temperatura ambiente. Las reacciones del enlace pueden terminarse cosechando las membranas mediante filtración rápida a través de filtros de fibra de vidrio (Perkin Elmer) que pueden pre-remojarse en 0,3% polietilenoimina o tampón fosfato salino (PBS). Los filtros pueden enjuagarse con aproximadamente 600 µl de tampón de enlace que contiene 0,5 M NaCl o PBS, después secarse, y la cantidad de radioactividad unida puede determinarse contando en un Contador Gamma (Perkin Elmer).

La capacidad de compuestos para antagonizar la función de CCR2 puede también determinarse en un ensayo de quimiotaxis de leucocitos usando células adecuadas. Las células adecuadas incluyen, por ejemplo, líneas celulares, células recombinantes o células aisladas que expresan CCR2 y sufren quimiotaxis inducida por ligando CCR2 (por ejemplo, MCP-1). El ensayo en uso, utiliza células mononucleares de sangre periférica, en una Cámara Boyden modificada (Neuro Probe). Se incuban 500.000 células en medio DMEM libre de suero (en Vitrogen) con o sin los inhibidores y se calientan a 37 °C. La cámara de quimiotaxis (Neuro Probe) también se precalienta. Se añaden 400ul de 10nM MCP-1 calentado a la cámara inferior en todos los pozos excepto el control negativo al que se le ha añadido DMEM. Se coloca un filtro de membrana de 8 micrones (Neuro Probe) en la parte superior y la tapa de la cámara se cierra. Después se añaden células a los agujeros en la tapa de la cámara que se asocian con los

5 pozos de la cámara debajo de la membrana con filtro. La cámara entera se incuba a 37 °C, 5% CO₂ durante 30 minutos. Las células después se aspiran, la tapa de la cámara se abre, y el filtro se retira suavemente. La parte superior del filtro se lava 3 veces con PBS y la parte inferior se deja intacta. El filtro se seca al aire y se tiñe con tinte Wright Geimsa (Sigma). Los filtros se cuentan con el microscopio. Los filtros del control negativo sirven como antecedentes y se restan de todos los valores. La potencia del antagonista puede determinarse comparando el número de células que migran a la cámara inferior que contiene antagonista, con el número de células que migran a la cámara inferior en los pozos de control de MCP-1.

10 Cuando se usa el protocolo de ensayo de enlace, los compuestos de la presente invención tiene IC₅₀ en el rango de aproximadamente 0,01 a aproximadamente 500 (nM). En los ensayos de quimiotaxis los compuestos de la invención tiene IC₅₀ en el rango de aproximadamente 1 a aproximadamente 300 (nM).

15 Un método de modular la actividad de un receptor de quimiocina que comprende poner en contacto dicho receptor de quimiocina con un compuesto de las reivindicaciones. Los receptores de quimiocina con los que los presente compuestos se enlazan y/o modulan incluyen cualquier receptor de quimiocina. En algunas realizaciones, el receptor de quimiocina pertenece a la familia CC o los receptores de quimiocina que incluyen, por ejemplo, CCR1, CCR2, CCR3, CCR4, CCR5, CCR6, CCR7 y CCR8. En algunas realizaciones, el receptor de quimiocina es CCR2. En algunas realizaciones, el receptor de quimiocina es CCR5. En algunas realizaciones, el receptor de quimiocina se enlaza y/o modula tanto CCR2 como CCR5.

20 Como se usa en el presente documento, el término “poner en contacto” se refiere a la unión de fracciones indicadas en un sistema *in vitro* o sistema *in vivo*. Por ejemplo, “poner en contacto” el receptor de quimiocina con un compuesto de la invención incluye la administración de un compuesto de la presente invención con un individuo o paciente, tal como un humano, que tiene un receptor de quimiocina, así como, por ejemplo, introducir un compuesto de la invención en una muestra que contiene una preparación celular o purificada que contiene el receptor de quimiocina.

25 Los compuestos de la invención pueden ser selectivos. Por “selectivo” se entiende que un compuesto se enlaza con o inhibe un receptor de quimiocina con mayor afinidad o potencia, respectivamente, en comparación con al menos otro receptor de quimiocina, o preferentemente en comparación con todos los receptores de quimiocina de la misma clase (por ejemplo, todos los otros receptores de tipo CC). En algunas realizaciones, los compuestos de la invención tienen selectividad de enlace o inhibición para CCR2 o CCR5 en cualquier otro receptor de quimiocina. 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 enlace y la potencia inhibitoria puede medirse de acuerdo con métodos rutinarios en la técnica, tales como de acuerdo con los ensayos proporcionados en el presente documento.

30 La presente divulgación proporciona además métodos para tratar una enfermedad o trastorno asociado con el receptor de quimiocina en un individuo (por ejemplo, paciente) administrando al individuo que necesita tal tratamiento una cantidad o dosis terapéuticamente efectiva de un compuesto de la presente invención o una composición farmacéutica del mismo. Una enfermedad asociada con el receptor de quimiocina puede incluir cualquier enfermedad, trastorno o condición que está directamente o indirectamente relacionada con la expresión o actividad del receptor de quimiocina. Una enfermedad asociada con el receptor de quimiocina puede incluir cualquier enfermedad, trastorno o condición que puede prevenirse, mejorar o curarse modulando la actividad del receptor de quimiocina. Una enfermedad asociada con el receptor de quimiocina puede además incluir cualquier enfermedad, trastorno o condición que se caracteriza por enlazar un agente infeccioso tal como un virus o proteína viral con un receptor de quimiocina. En algunas realizaciones, la enfermedad asociada con el receptor de quimiocina es una enfermedad asociada con CCR5 tal como una infección VIH.

35 Como se usa en el presente documento, el término “individuo” o “paciente”, usados intercambiamente, se refiere a cualquier animal, incluyendo mamíferos, preferentemente ratones, ratas, otros roedores, conejos, perros, gatos, cerdos, ganado, ovejas, caballos o primates y más preferentemente humanos. Los compuestos de la invención pueden administrarse a un mamífero, tal como un humano, también pueden ser otros mamíferos tales como un animal que necesite tratamiento veterinario, por ejemplo, animales domésticas (por ejemplo, perros, gatos y similares), animales de granja (por ejemplo, vacas, ovejas, cerdos, caballos, y similares) y animales de laboratorio (por ejemplo, ratas, ratones, cerdos de guinea y similares). El mamífero tratado con los métodos de la invención es un mamífero, macho o hembra, en el que se desea la modulación de la actividad del receptor de quimiocina. El término modulación pretende abarcar antagonismo (por ejemplo, inhibición), agonismo, antagonismo parcial y/o agonismo parcial. En algunas realizaciones, los compuestos de la presente invención son antagonistas (por ejemplo, inhibidores) de receptores de quimiocina.

40 En la presente especificación, el término “cantidad terapéuticamente efectiva” significa que la cantidad del compuesto sujeto que provocará la respuesta biológica o médica de un tejido, sistema, animal o humano que se está buscando por parte del investigador, veterinario, doctor médico u otro médico clínico.

Los compuestos de la invención pueden administrarse en cantidades terapéuticamente efectivas para tratar una enfermedad como por ejemplo una artritis reumatoide. Una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto es esa cantidad que da como resultado la inhibición de uno o más procesos mediados por el enlace de una quimiocina con un receptor tal como CCR2 en un sujeto con una enfermedad asociada con el reclutamiento y/o activación de leucocitos aberrantes. Ejemplos típicos de tales procesos incluyen migración de leucocitos, activación de integrina, incrementos temporales en la concentración de calcio libre intracelular [Ca^{2+}]_i y liberación granular de mediadores pro-inflamatorios. Alternativamente, una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto en la cantidad requerida para conseguir un efecto terapéutico y/o profiláctico deseado, tal como una cantidad que de cómo resultado la prevención o una disminución en los síntomas asociados con una enfermedad asociada con el reclutamiento y/o activación de leucocitos aberrantes.

Las enfermedades o condiciones adicionales de humanos u otras especies que pueden tratarse con los inhibidores o moduladores de la función del receptor de quimiocina de la invención incluyen, aunque no se limitan a: enfermedades inflamatorias o alérgicas, incluyendo enfermedades alérgicas respiratorias tales como asma, rinitis alérgica, enfermedades de hipersensibilidad pulmonar, pneumonitis por hipersensibilidad, celulitis eosinofílica (por ejemplo, síndrome de Wells), pneumonías eosinofílicas (por ejemplo, síndrome de Loeffler, pneumonía eosinofílica crónica), fascitis eosinofílica (por ejemplo, síndrome de Shulman), hipersensibilidad de tipo tardío, enfermedades pulmonares intersticiales (EPI) (por ejemplo, fibrosis pulmonar idiopática, o EPI asociada con artritis reumatoide, lupus sistémico eritematoso, espondilitis anquilosante, esclerosis sistémica, síndrome de Sjogren, polimiositis o dermatomiositis); anafilaxis sistémica o respuestas de hipersensibilidad, alergias a fármacos (por ejemplo, a penicilina, cefalosporina), síndrome eosinofilia-mialgia debido a la ingesta de triptófano contaminado, alergias a picaduras de insectos; enfermedades autoinmunes, tales como artritis reumatoide, artritis psoriática, esclerosis múltiple, lupus eritematoso sistémico, miastenia grave, diabetes de aparición juvenil; glomerulonefritis, tiroiditis autoinmune, enfermedad de Behcet; rechazo a injertos (por ejemplo, en trasplantes), incluyendo rechazo de aloinjerto o enfermedad de injerto-contra-huésped; enfermedades inflamatorias del intestino, tales como enfermedad de Crohn y colitis ulcerosa; espondiloartropatías; escleroderma; psoriasis (incluyendo psoriasis mediada por célula T) y dermatosis inflamatoria tal como dermatitis, eczema, dermatitis atópica, dermatitis de contacto alérgica, urticaria; vasculitis (por ejemplo, vasculitis necrotizante, cutánea y con hipersensibilidad); miositis eosinofílica, fascitis eosinofílica; cánceres con infiltración de leucocitos de la piel u órganos. Pueden tratarse otras enfermedades o condiciones en las que se busca inhibir respuestas inflamatorias indeseables incluyendo, aunque sin limitar, lesión por reperfusión, aterosclerosis, restenosis, ciertas malignidades hematológicas, toxicidad inducida por citoquinas (por ejemplo, choque séptico, choque endotóxico), polimiositis, dermatomiositis.

En algunas realizaciones, las enfermedades, trastornos y condiciones asociadas con el receptor de quimiocina incluyen inflamación y enfermedades inflamatorias, trastornos inmunes, cáncer e infecciones virales. Ejemplos de enfermedades inflamatorias incluyen enfermedades que tienen un componente inflamatorio tal como asma, rinitis alérgica, restenosis, aterosclerosis, esclerosis múltiple, enfermedad de Crohn, colitis ulcerosa, enfermedades pulmonares por hipersensibilidad, dolor neuropático, neumonitis por hipersensibilidad, pneumonías eosinofílicas, hipersensibilidad de tipo tardío, asma, enfermedad pulmonar intersticial (EPI) (por ejemplo, fibrosis pulmonar idiopática, o EPI asociada con artritis reumatoide, lupus sistémico eritematoso, espondilitis anquilosante, esclerosis sistémica, síndrome de Sjogren, polimiositis o dermatomiositis); trastornos oculares (por ejemplo, neurodegeneración de la retina, neovascularización coroidal, etc), obesidad, y similares. Trastornos inmunes ejemplares incluyen artritis reumatoide, artritis psoriática, lupus eritematoso sistémico, miastenia grave, diabetes (por ejemplo, diabetes de aparición juvenil), resistencia a la insulina; glomerulonefritis, tiroiditis autoinmune, rechazo a trasplantes de órganos incluyendo rechazo a aloinjertos y enfermedad de injerto-contra-huésped. Cánceres ejemplares incluyen cánceres como cáncer de mama, cáncer de ovario, mieloma múltiple y similares y se caracterizan por la infiltración de macrófagos (por ejemplo, macrófagos asociados a tumor, MAT) en tumores o tejidos dañados. Infecciones virales ejemplares incluyen infección de VIH.

Uno o más agentes farmacéuticos adicionales tales como, por ejemplo, anticuerpos, agentes antiinflamatorios, inmunosupresores, quimioterapéuticos pueden usarse en combinación con los compuestos de la presente invención para el tratamiento de enfermedades, trastornos o condiciones asociadas con el receptor de quimiocina. Los agentes pueden combinarse con los compuestos presentes en forma de una única dosis, o los agentes pueden administrarse simultáneamente o secuencialmente como formas de dosis separadas.

Uno o más agentes farmacéuticos adicionales tales como, por ejemplo, agentes anti-virales, anticuerpos, agentes antiinflamatorios y/o inmunosupresores pueden usarse en combinación con los compuestos de la presente invención para el tratamiento de enfermedades, trastornos o condiciones asociadas con el receptor de quimiocina. Los agentes pueden combinarse con los compuestos presentes en forma de una única dosis, o los agentes pueden administrarse simultáneamente o secuencialmente como formas de dosis separadas.

Los agentes antivirales adecuados contemplados para su uso en combinación con los compuestos de la presente invención pueden comprender inhibidores de transcriptasa inversa de nucleósidos o nucleótidos (NRTIs), inhibidores de transcriptasa inversa no-nucleósido (NNRTIs), inhibidores de proteasa y otros fármacos antivirales.

NRTIs adecuados ejemplares incluyen zidovudina (AZT); didanosina (ddI); zalcitabina (ddC); estaduvina

(d4T); lamiduvina (3TC); abacavir (1592U89); adefovir dipivoxil [bis(POM)-PMEA]; lobucavir (BMS-180194); BC-10652; eritricitabina [(-)FTC]; beta-L-FD4 (también llamado beta-L-D4C y llamado beta-L-2',3'-dicleoxi-5-fluorocitidena); DAPD, ((-)-beta-D2,6,-diamino-purina dioxolano); y lodonosina (FddA).

5 NNRTIs adecuados típicos incluyen nevirapina (B1-RG-587); delaviradina (BHAP, U-901.52); efavirenz (DMP-266); PNU-142721; AG-1549; MKC-442 (1-(etoxi-metil)-5-(1-metiletil)-6-(fenilmetil)-(2-4(1H,3H)-pirimidinona); y (+)-calanoide A (NSC-675451) y B.

10 Inhibidores de proteasa adecuados típicos incluyen saquinavir (Ro 31-8959); ritonavir (ABT-538); indinavir (MK-639); nelfinavir (AG-1343); amprenavir (141W94); lasinavir (BMS-234475); DMP-450; BMS-2322623; ABT-378; y AG-1 549.

Otros agentes antivirales incluyen hidroxiurea, ribavirin, IL2-IL-12, pentafusida y Proyecto Yissum N° 11607.

15 En algunas realizaciones, los agentes antiinflamatorios o analgésicos contemplados para su 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 5-lipoxigenasa, un inhibidor de lipoxigenasa tal como un inhibidor de 5-lipoxigenasa, un inhibidor de ciclooxigenasa tal como un inhibidor de ciclooxigenasa-2, un inhibidor de interleuquina tal como un inhibidor de interleuquina-1, un antagonista MMA, un inhibidor de óxido nítrico o un inhibidor de la síntesis de óxido nítrico, un agente antiinflamatorio no esteroideo, o un agente antiinflamatorio supresor de citoquina, por ejemplo, tal como acetaminofeno, aspirina, codeína, fentanilo, ibuprofeno, indometacina, ketorolaco, morfina, naproxeno, fenacetina, piroxicam, un analgésico esteroideo, sufentanil, sunlindac, tenidap y similares. Similarmente, los compuestos instantáneos pueden administrarse con un aliviador del dolor; un potenciador tal como cafeína, un antagonista de H2, simeticona, hidróxido de aluminio o magnesio; un descongestionante tal como fenileprina, fenilpropranolamina, pseudofedrina, oximetazolina, epinefrina, nafazolina, xilometazolina, propilhexedrina, o levo-desoxiefredina; un antitusivo tal como codeína, hidrocodona, caramifeno, carbetapentano, o dextrometorfano; un diurético; y una antihistamínico sedante o no sedante.

30 En algunas realizaciones, los agentes farmacéuticos contemplados para su uso en combinación con los compuestos de la presente invención pueden comprender (a) antagonistas VLA-4 tales como los descritos en US 5.510.332, WO95/15973, WO96/01644, WO96/06108, WO96/20216, WO96/229661, WO96/31206, WO96/4078, WO97/030941, WO97/022897, WO 98/426567, WO98/53814, WO98/53817, WO98/538185, WO98/54207 y WO98/58902; (b) esteroides tales como beclometasona, metilprednisolona, betametasona, prednisona, dexametasona e hidrocortisona; (c) inmunosupresores tales como ciclosporina, tacrolimus, rapamicina y otros inmunosupresores del tipo FK506; (d) antihistamínicos (antagonistas de H1-histamina) tales como bromfeniramina, clorfeniramina, dexclorfeniramina, triprolidina, clemastina, difenidramina, difenilpiralmina, triplenamina, hidroxizina, metildiazina, prometazina, trimeprazina, azatadina, ciproheptadina, antazolina, feniramina, pirilamina, asternizol, terfenadina, loratadina, cetirizina, fexofenadina, desearboetoxiloratidina y similares; (e) anti-asmáticos no esteroideos tales como terbutalina, metaproterenol, fenoterol, isoetaina, albuterol, bitolterol, pirbuterol, teofilina, cromolín sódico, atropina, ipratropio de bromuro, antagonistas de leucotrieno (por ejemplo, zafirlukast, montelukast, pranlukast, iralukast, pobilukast, SKB-106.203), inhibidores de biosíntesis de leucotrieno (por ejemplo, zileuton, BAY-1005); (f) agentes antiinflamatorios no esteroideos (AINEs) tales como derivados de ácido propinoico (por ejemplo, alminoprofeno, benoxaprofeno, ácido buclórico, carprofeno, fenbufeno, fenoprofeno, fluprofeno, flurbiprofeno, suprofeno, indoprofeno, ketoprofeno, miroprofeno, naproxeno, oxaproxin, piroprofeno, pranoprofeno, suprofeno, ácido tiaprofénico y tioprofeno), derivados de ácido acético (por ejemplo, indometacina, acernetacina, alclofenac, clidanac, diclofenac, fenclofenac, ácido fenclórico, fentiazac, furofenac, ibufenac, isoxepac, oxpinac, sunlindac, tiopinac, tolmetin, zidometacina y zomepirac), derivados de ácido fenámico (ácido flufenámico, ácido meclofenámico, ácido mefenámico, ácido niflámico y ácido tolfenámico), derivados de ácido bifenilcarboxílico (diflunisal y flufenisal), oxicams (isoxicam, piroxicam, sudoxicam y tenoxicam), salicilatos (ácido acetil salicílico, sulfasalazina) y pirazonas (apazona, bezpiperilon, febrazona, mofebutazona, oxifenbutazona, fenilbutazona); (g) inhibidores de ciclooxigenasa-2 (COX-2); (h) inhibidores de fosfodiesterasa tipo IV (PDE-IV); (i) otros antagonistas de los receptores de quimiocina, especialmente CXCR-4, CCR1, CCR2, CCR3 y CCR5; (j) agentes reductores de colesterol tales como inhibidores de reductasa HMG-CoA (lovastatina, sirivastatina y pravastina, fluvastatina, atorvastatina, y otras estatinas), sequestrantes (colestiramina y colestipol), ácido nicotínico, derivados de ácido fenofibrato (gembibrozil, clofibrat, fenobibrato y benzafibrato), y probucol; (k) agentes anti-diabéticos tal como insulina, sulfonilureas, biguanidas (metformina), inhibidores de U-glucosidasa (acarbosa) y orlitazonas (troglitazona y pioglitazona); (1) preparacocines de interferón beta (interferon beta-1o, interferón beta-1 P); (m) otros compuestos tales como ácidos aminosalicílicos, antimetabolitos tales como azatioprina y 6-mercaptopurina, y agentes quimioterapéuticos citotóxicos de cáncer. La proporción del peso del compuesto del compuesto de la presente invención con el segundo ingrediente activo puede variar y dependerá de la dosis efectiva de cada ingrediente.

65 Los pacientes con artritis reumatoide (AR), tratados agresivamente con agentes modificadores de la enfermedad (metotrexato, antimalaria, oro, penicilamina, sulfasalazina, dapsona, leflunamida o biológicos) pueden conseguir varios grados de control de la enfermedad, incluyendo remisiones completas. Estas respuestas clínicas se asocian con la mejora en los resultados estandarizados de la actividad de la enfermedad, específicamente el criterio ACR que incluye: dolor, función, número de articulaciones blandas, número de articulaciones hinchadas, evaluación

global del paciente, evaluación global física, medidas de laboratorio de inflamación (CRP y ESR), y evaluación radiológica del daño estructural de la articulación. Los fármacos actuales modificadores de la enfermedad (DMARDs) requieren una administración continuada para mantener beneficio óptimo. Además, los pacientes a menudo se vuelven resistentes a una terapia particular y requieren un régimen alternativo. Por estas razones, una terapia nueva y efectiva que permita la retirada de DMARDs estándares sería un avance clínicamente importante.

Los pacientes con respuesta significativa a terapias anti-TNF (infiximab, etanercept, adalimumab), terapia anti-IL-1 (kinaret) u otros fármacos anti-reumáticos modificadores de la enfermedad (DMARDs) que incluyen aunque no se limitan a metotrexano, ciclosporina, sales de oro, antimalaríales, penicilamina o leflunamida, que han conseguido remisión clínica de la enfermedad pueden tratarse con una sustancia que inhibe la expresión y/o actividad de CCR2 incluyendo, por ejemplo, ácidos nucleicos (por ejemplo, moléculas antisentido o siARN), proteínas (por ejemplo, anticuerpos anti-CCR2), inhibidores de moléculas pequeñas (por ejemplo, los compuestos desvelados en el presente documento y otros inhibidores de receptor de quimiocina conocidos en la técnica).

En algunas realizaciones, la sustancia que inhibe la expresión y/o actividad de CCR2 es un inhibidor (o antagonista) CCR2 de molécula pequeña. El antagonista de CCR2 puede dosificarse oralmente cada día o dos veces al día en una dosis que no exceda aproximadamente 500 mg al día. A los pacientes se les puede retirar o disminuir la dosis de su terapia actual y podrían mantenerse en el tratamiento con el antagonista de CCR2. Tratar a los pacientes con una combinación antagonista de CCR2 y su terapia actual puede realizarse, por ejemplo, aproximadamente uno a dos días, antes de parar o reducir la dosis de DMARD y continuar con antagonista de CCR2.

Las ventajas de sustituir DMARDs tradicional por antagonistas de CCR2 son numerosas. DMARDs tradicionales tiene serios efectos secundarios cumulativos limitadores de dosis, siendo el más común el daño al hígado, así como acciones inmunosupresoras. Se espera que el antagonismo de CCR2 tenga un perfil de seguridad mejorado a largo plazo y no tendrá similares cargas inmunosupresoras asociadas con DMARDs tradicionales. Además, la vida media de los agentes biológicos es típicamente días o semanas, que es un tema a tratar con reacciones adversas. Se espera que la vida media de un antagonistas de CCR2 oralmente biodisponible sea en el orden de horas de manera que el riesgo de exposición continuada al fármaco después de un hecho adverso es muy pequeño en comparación con agentes biológicos. También, los actuales agentes biológicos (infiximab, etanercept, adalimumab, kinaret) se dan típicamente por vía intravenosa o subcutánea, lo que requiere la administración por parte del doctor o una auto-inyección por parte del paciente. Esto lleva a la posibilidad de reacción por la infusión o reacciones en el sitio de la inyección. Estas son evitables usando un antagonista de CCR2 administrado oralmente.

Los compuestos de la invención pueden administrarse en tales formas de dosis orales como comprimidos, cápsulas (cada una de ellas incluyendo formulaciones de liberación sostenida o de liberación controlada), píldoras, polvos, gránulos, elixires, tinturas, suspensiones, jarabes y emulsiones. También pueden administrarse en forma intravenosa (bolo o infusión), intraperitoneal, subcutánea o intramuscular, todas usando formas bien conocidas por aquellos expertos en las técnicas farmacéuticas. Pueden administrarse solos, pero generalmente se administrarán con un transportador farmacéutico seleccionado en base a la ruta de administración elegida y a la práctica farmacéutica estándar.

El régimen de dosis para los compuestos de la presente invención variará, por supuesto, dependiendo de factores conocidos, tales como las características farmacodinámicas del agente particular y su modo y ruta de administración; la estabilidad metabólica, índice de excreción, combinación del fármaco y duración de acción de este compuesto, la especie, edad, sexo, salud, condición médica, y peso del receptor; la naturaleza y extensión de los síntomas; los tipos del tratamiento simultáneo; la frecuencia del tratamiento; la ruta específica de administración, la función renal y hepática del paciente y el efecto deseado. Un médico o veterinario puede determinar y prescribir la cantidad efectiva del fármaco requerido para prevenir, contrarrestar o detener el progreso del trastorno específico para el que es necesario el tratamiento.

Generalmente, la dosis oral diaria de cada ingrediente activo, cuando se usa para los efectos indicados, oscilará entre aproximadamente 0,001 y 1000 mg/kg de peso corporal, preferentemente entre aproximadamente 0,001 y 100 mg/kg de peso corporal por día, y más preferentemente entre aproximadamente 0,1 y 20 mg/kg/día. Para uso intravenoso, las dosis más preferentes oscilarán entre aproximadamente 0,1 y aproximadamente 10 mg/kg/minuto durante una infusión a ritmo constante. Para administración oral, las composiciones se proporcionan preferentemente en forma de comprimidos que contienen de 1,0 a 1000 miligramos del ingrediente activo, particularmente 1,0, 5,0, 15,0, 20,0, 25,0, 50,0, 75,0, 100,0, 150,0 200,0, 250,0, 300,0, 400,0, 500,0, 600,0, 750,0, 80,0, 900,0 y 1000,0 miligramos del ingrediente activo para el ajuste sintomático de la dosis al paciente a ser tratado. Los compuestos pueden administrarse en un régimen de 1 a 4 veces al día, preferentemente una vez o dos veces al día.

Los compuestos de la presente invención pueden también administrarse en forma intranasal mediante uso tópico de vehículos intranasales adecuados, o mediante rutas transdérmicas, por ejemplo, usando parches transdérmicos para piel. Cuando se administra en forma de sistema de entrega transdérmica, la administración de dosis puede ser continua en lugar de intermitente a lo largo del régimen de dosis.

Los compuestos de la invención pueden administrarse típicamente en mezcla con diluyentes, excipientes o transportadores farmacéuticos adecuados (colectivamente referidos en el presente documento como transportadores farmacéuticos) seleccionados adecuadamente con respecto a la forma planeada de administración, eso es, comprimidos orales, cápsulas, elixires, jarabes y similares, y consistente con las prácticas farmacéuticas convencionales.

Por ejemplo, para administración oral en forma de un comprimido o cápsula, el componente del fármaco activo puede combinarse con un transportador inerte oral, no tóxico, farmacéuticamente aceptable tal como lactosa, almidón, sacarosa, glucosa, metilcelulosa, estearato de magnesio, dicalcio fosfato, fosfato cálcico, manitol, sorbitol y similares. Para administración oral en forma líquida, los componentes del fármaco oral pueden combinarse con cualquier transportador inerte oral, no tóxico, farmacéuticamente aceptable tal como etanol, glicerol, agua y similares. Además, cuando se desee o sea necesario, también pueden incorporarse a la mezcla aglutinantes, lubricantes, agentes desintegrantes y agentes colorantes adecuados. Los aglutinantes adecuados incluyen almidón, gelatina, azúcares naturales tales como glucosa o β -lactosa, edulcorantes de maíz, gomas naturales y sintéticas tales como acacia, tragacanto o alginato de sodio, carboximetilcelulosa, glicol de polietileno, ceras y similares. Los lubricantes usados en estas formas de dosis incluyen oleato sódico, estearato sódico, estearato de magnesio, benzoato sódico, acetato sódico, cloruro sódico y similares. Los desintegrantes incluyen, sin limitación, almidón, metilcelulosa, agar, bentonita, goma xantana y similares.

Los compuestos de la presente invención también pueden proporcionarse a un paciente en forma de sistema de entrega de liposoma, tales como vesículas unilamelares pequeñas, vesículas unilamelares grandes y vesículas multilamelares. Los liposomas pueden formarse a partir de una variedad de fosfolípidos, tales como colesterol, estearilamina o fosfatidilcolinas.

Los compuestos de la presente invención pueden también unirse a polímeros solubles como transportadores dirigibles de fármaco. Tales polímeros pueden incluir polivinilpirrolidona, piran copolímero, polihidroxipropilmetacrilamida-fenol, polihidroxietilaspirtamidfenol o poli-etileneóxido-polilisina sustituido por residuos de palmitoil. Además, los compuestos de la presente invención pueden unirse a una clase de polímeros biodegradables útiles para conseguir la liberación controlada del fármaco, por ejemplo, ácido poliláctico, ácido poliglicólico, copolímeros de ácido poliláctico y poliglicólico, caprolactona de poliepsilón, ácido butírico polihidroxi, poliortoesteres, poliacetales, polidihidropiranos, y copolímeros de bloque cruzados o anfifáticos de hidrogeles.

Las formas de dosis para los compuestos de la invención adecuadas para la administración pueden contener desde aproximadamente 0,1 miligramo a aproximadamente 100 miligramos de ingrediente activo por unidad de dosis. En estas composiciones farmacéuticas el ingrediente activo estar ordinariamente presente en una cantidad de aproximadamente 0,5-95% por peso en base al peso total de la composición.

Las cápsulas de gelatina también pueden usarse como formas de dosis y pueden contener el ingrediente activo y transportadores en polvo, tales como lactosa, almidón, derivados de celulosa, estearato de magnesio, ácido esteárico y similares. Los diluyentes similares pueden usarse para hacer pastillas comprimidas. Tanto las pastillas como las cápsulas pueden fabricarse como productos de liberación sostenida para proporcionar liberación continua de la medicación durante un periodo de horas. Las pastillas comprimidas pueden estar cubiertas de azúcar o cubiertas con una película para enmascarar cualquier sabor desagradable y proteger la pastilla de la atmósfera, o con recubrimiento entérico para la desintegración selectiva en el tracto gastrointestinal.

Cuando se usan formas líquidas de dosis para administración oral pueden contener colorantes o saborizantes para mejorar la aceptación por parte del paciente.

Generalmente, agua, un aceite adecuado, dextrosa acuosa (glucosa), y soluciones y glicoles relacionados con azúcar tales como glicol de propileno o glicoles de polietileno son transportadores adecuados para soluciones parenterales. Las soluciones para administración parenteral contienen preferentemente una sal soluble en agua del ingrediente activo, agentes estabilizantes adecuados, y si es necesario, sustancias amortiguadoras. Los agentes antioxidantes tales como bisulfito sódico, sulfito sódico o ácido ascórbico, bien solos o combinados, son agentes estabilizantes adecuados. También se usan ácido cítrico y sus sales y EDTA sódico. Además, las soluciones parenterales pueden contener conservantes, tales como cloruro de benzalconio, metil- o propil-parabeno y clorobutanol. Los transportadores farmacéuticos adecuados se describen en Remington's Pharmaceutical Sciences, Mack Publishing Company, un texto referencial estándar en el campo de farmacología.

Las composiciones farmacéuticas de la invención también pueden estar en forma de emulsiones aceite-en-agua. La fase oleosa puede ser un aceite vegetal, por ejemplo aceite de oliva o aceite de cacahuete, o un aceite mineral, por ejemplo parafina líquida o mezclas de estos. Los agentes emulsionantes adecuados pueden ser gomas que ocurren naturalmente, por ejemplo goma de acacia o goma tragacanto, fosfátidos que ocurren naturalmente, por ejemplo semilla de soja, y ésteres o ésteres parciales derivados de ácidos grasos y anhídruos de hexitol, por ejemplo monooleato de sorbitán, y productos de condensación de dichos ésteres parciales con óxido de etileno, por

ejemplo monooleato de sorbitán de polioxietileno. Las emulsiones pueden contener agentes edulcorantes y saborizantes.

5 Los compuestos de la presente invención pueden también administrarse en forma de supositorios para administración rectal del fármaco. Estas composiciones pueden prepararse mezclando el fármaco con un excipiente adecuado no irritante que es sólido a temperaturas ordinarias pero líquido a la temperatura rectal y por lo tanto se derretirá en el recto para la liberación del fármaco. Tales materiales son manteca de cacao y glicoles de polietileno. Para uso tópico, se emplean cremas, pomadas, gelatinas, soluciones o suspensiones, etc., que contienen los compuestos de la presente invención. Como se usa en el presente documento, aplicación tópica también significa el uso de lavados de boca y gárgaras.

15 Las composiciones farmacéuticas y métodos de la presente invención pueden además comprender otros compuestos terapéuticamente activos que normalmente se usan en el tratamiento de las condiciones patológicas anteriormente mencionadas.

Las formas de dosis farmacéuticas representativas útiles para administración de los compuestos de la invención pueden ilustrarse de la siguiente manera:

20 *Cápsulas*

Pueden prepararse un gran número de cápsulas de unidad llenando cápsulas estándares de gelatina dura de dos piezas cada una con 50 miligramos de ingrediente activo en polvo, 100 miligramos de lactosa, 25 miligramos de celulosa y 3 miligramos de estearato de magnesio.

25 *Cápsulas Blandas de Gelatina*

Una mezcla de ingrediente activo y un aceite digerible tal como aceite de soja, aceite de semilla de algodón o aceite de oliva puede prepararse e inyectarse por medio de una bomba de desplazamiento positivo en gelatina para formar cápsulas blandas de gelatina que contienen 75 miligramos del ingrediente activo. Las cápsulas deberían lavarse y secarse.

30 *Pastillas*

35 Las pastillas pueden prepararse mediante procedimientos convencionales para que la unidad de dosis sea 75 miligramos de ingrediente activo, 0,15 miligramos de dióxido de silicio coloidal, 4 miligramos de estearato de magnesio, 250 miligramos de celulosa microcristalina, 9 miligramos de almidón y 75 miligramos de lactosa. Pueden aplicarse revestimientos apropiados bien conocidos por un experto en la técnica para mejorar la palatabilidad o retraso de absorción.

40 *Inyectable*

Una composición parenteral adecuada para administración mediante inyección puede prepararse agitando 1,0% por peso de ingrediente activo en 8% por volumen de glicol de propileno y agua. La solución debería hacerse isotónica con cloruro sódico y esterilizarse.

45 *Suspensión*

Puede prepararse una solución acuosa para administración oral para que cada 5 mL contengan 75 mg de ingrediente activo finamente dividido, 150 mg de carboximetilcelulosa de sodio, 3,75 mg de benzoato sódico, 0,75 g de solución de sorbitol, U.S.P., y 0,015 mL de vainilla.

Ejemplo A

50 Este ejemplo describe un procedimiento para evaluar la eficacia de antagonistas de CCR2 para el tratamiento de artritis reumatoide.

Un modelo animal de artritis reumatoide puede inducirse en roedores inyectándoles colágeno de tipo II en adyuvantes seleccionados. Tres series de grupos de roedores consistentes en 15 ratones o ratas genéticamente susceptibles por grupo se inyectan subcutáneamente o intradérmicamente con colágeno de tipo II emulsionado en Adyuvante Completo de Freund (PBS) y Tween 0,5 i.p en la sensibilización inicial, y en diferentes programas de dosis a partir de entonces. Una segunda serie consiste en grupos de roedores que reciben diferentes dosis del antagonista o antagonistas de CCR2 por vía intraperitoneal, intravenosa, sub-cutánea, intra-muscular, oral o por medio de otra vía de administración en la sensibilización inicial, y en diferentes programas de dosis a partir de entonces. Una tercera serie de roedores, que sirven como control positivo, consiste en grupos tratados con IL-10 de ratón i.p, o anticuerpos anti-TNF i.p en la sensibilización inicial, y en diferentes programas de dosis a partir de entonces.

65 Los animales se controlan desde la semana 3 hasta la 8 para el desarrollo de articulaciones o patas hinchadas, y se clasifican en una escala estándar de severidad de la enfermedad. La severidad de la enfermedad se confirma mediante análisis histológico de las articulaciones.

Otro aspecto de la presente invención se relaciona con los compuestos radio-etiquetados de la invención que serían útiles no solamente en radio-imagen sino también en ensayos, tanto *in vitro* como *in vivo*, para localizar y cuantificar el receptor de quimiocina en muestras de tejido, incluyendo humano, y para identificar los ligandos del receptor de quimiocina mediante enlace de inhibición de un compuesto radio-etiquetado. Por consiguiente, la presente invención incluyen ensayos de receptor de quimiocina que contienen tales compuestos radio-etiquetados.

La presente invención incluye además compuestos isotópicamente etiquetados de la invención. Un compuesto "isotópicamente" o "radio-etiquetado" es un compuesto de la invención donde uno o más átomos se reemplazan o sustituyen por un átomo que tiene una masa atómica o número de masa diferente a la masa atómica o número de átomo de masa encontrado típicamente en la naturaleza (es decir, que ocurre de manera natural). Radionucleidos adecuados que pueden incorporarse a los compuestos de la presente invención incluyen aunque no se limitan a ^2H (también escrito D para deuterio), ^3H (también escrito T para 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 que se incorpora en los compuestos radio-etiquetados presentes dependerán de la aplicación específica del compuesto radio-etiquetado. Por ejemplo, para etiquetado de receptor de quimiocina *in vitro* y ensayo de competición, los compuestos que incorporan ^3H , ^{14}C , ^{82}Br , ^{125}I , ^{131}I o ^{35}S serán generalmente los más útiles. Para aplicaciones de radio-imagen ^{11}C , ^{18}F , ^{125}I , ^{123}I , ^{124}I , ^{131}I , ^{75}Br , ^{76}Br o ^{77}Br serán generalmente los más útiles.

Se entiende que un compuesto "radio-etiquetado" o "etiquetado" es un compuesto que ha incorporado al menos un radionucleido. En algunas realizaciones el radionucleido se selecciona del grupo consistente en ^3H , ^{14}C , ^{125}I , ^{35}S y ^{82}Br .

Los métodos sintéticos para incorporar radio-isótopos en compuestos orgánicos son aplicables a compuestos de la invención y son bien conocidos en la técnica.

Un compuesto radio-etiquetado de la invención puede usarse en un ensayo de cribado para identificar/evaluar compuestos. En términos generales, un compuesto recién sintetizado o identificado (es decir, un compuesto de la prueba) pueden evaluarse para su habilidad para reducir el enlace del compuesto radio-etiquetado de la invención con el receptor de quimiocina. Por consiguiente, la habilidad de un compuesto de la prueba para competir con el compuesto radio-etiquetado para enlazarse con el receptor de quimiocina se correlaciona directamente con su afinidad de enlace.

La presente divulgación también incluye kits farmacéuticos útiles, por ejemplo, en el tratamiento o prevención de enfermedades asociadas con la quimiocina que incluyen uno o más recipientes que contiene una composición farmacéutica que comprende una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de la Fórmula I. Tales kits incluyen además, si se desea, uno o más de varios componentes de kit farmacéuticos convencionales, tales como, por ejemplo, recipientes con uno o más transportadores, recipientes adicionales, etc., farmacéuticamente aceptables, como será aparente para aquellos expertos en la técnica. Las instrucciones, bien como insertos o como etiquetas, indicando cantidades de los componentes que se tienen que administrar, pautas para la administración y/o pautas para mezclar los componentes, también pueden incluirse en el kit.

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto seleccionado del grupo consistente en:

- 5 N-(2-((3S)-3-[(4-Hidroxi-4-fenilciclohexil)amino]pirrolidin-1-il)-2-oxoetil)-3-(trifluorometil)benzamida,
N-(2-((3S)-3-[(4-Hidroxi-4-piridin-3-ilciclohexil)amino]pirrolidin-1-il)-2-oxoetil)-3-(trifluorometil)benzamida,
N-(2-((3S)-3-[(4-Hidroxi-4-piridin-3-ilciclohexil)(metil)amino]pirrolidin-1-il)-2-oxoetil)-3-(trifluorometil)benzamida,
N-(2-((3S)-3-[(4-Hidroxi-4-[5-(metoximetil)piridin-2-il]ilciclohexil)amino]pirrolidin-1-il)-2-oxoetil)-3-
(trifluorometil)benzamida,
- 10 N-(2-((3S)-3-[(4-{5-[(Dimetilamino)metil]piridin-2-il}4-hidroxiciclohexil)-amino]pirrolidin-1-il)-2-oxoetil)-3-
(trifluorometil)benzamida,
N-(2-((3S)-3-[(4-Hidroxi-4-[4-(metilfenil)ciclohexil]amino]pirrolidin-1-il)-2-oxoetil)-3-(trifluorometil)benzamida,
N-(2-((3S)-3-[(4-hidroxi-4-piridin-3-ilciclohexil)amino]pirrolidin-1-il)-2-oxoetil)-3-(trifluorometil)benzamida,
N-(2-((3S)-3-[(4-hidroxi-4-piridin-4-ilciclohexil)amino]pirrolidin-1-il)-2-oxoetil)-3-(trifluorometil)benzamida,
- 15 N-(2-((3S)-3-[(4-Hidroxi-4-[5-metilpiridin-2-il]ciclohexil]amino]pirrolidin-1-il)-2-oxoetil)-3-
(trifluorometil)benzamida,
N-[(2-((3S)-3-[(4-Hidroxi-4-[4-metilpiridin-2-il]ciclohexil]amino]pirrolidin-1-il)-2-oxoetil)-3-
(trifluorometil)benzamida,
N-[2-((3S)-3-[(4-Hidroxi-4-[6-metilpiridin-2-il]ciclohexil]amino]pirrolidin-1-il)-2-oxoetil)-3-
(trifluorometil)benzamida,
- 20 N-[2-((3S)-3-[(4-Hidroxi-4-[6-metoxipiridin-2-il]ciclohexil]amino]pirrolidin-1-il)-2-oxoetil)-3-
(trifluorometil)benzamida,
N-[2-((3S)-3-[(4-Hidroxi-4-[6-metoxipiridin-3-il]ciclohexil]amino]pirrolidin-1-il)-2-oxoetil)-3-
(trifluorometil)benzamida,
- 25 3-(Trifluorometil)-N-[2-((3S)-3-[(4-hidroxi-4-(5-metil-1,3-tiazol-2-il)ciclohexil]amino]pirrolidin-1-il)-2-oxoetil]-
benzamida,
3-(Trifluorometil)-N-[2-((3S)-3-[(4-hidroxi-4-(5-(1-hidroxi-1-metiletil)-1,3-tiazol-2-il)ciclohexil]amino]pirrolidin-1-
il)-2-oxoetil]-benzamida,
3-(Trifluorometil)-N-[2-((3S)-3-[(4-hidroxi-4-(5-(metoximetil)-1,3-tiazol-2-il)ciclohexil]amino]pirrolidin-1-il)-2-
oxoetil]-benzamida,
- 30 2-(1-Hidroxi-4-((3S)-1-((3-(trifluorometil)benzoil]amino)acetil)pirrolidin-3-il]amino)ciclohexil)-N-metil-1,3-tiazol-5-
carboxamida,
N-Etil-2-(1-hidroxi-4-((3S)-1-((3-(trifluorometil)benzoil]amino)acetil)pirrolidin-3-il]amino)ciclohexil)-1,3-tiazol-5-
carboxamida,
- 35 N-{2-((3S)-3-[(4-Hidroxi-4-[5-(pirrolidin-1-ilcarbonil)-1,3-tiazol-2-il]ciclohexil]amino]pirrolidin-1-il)-2-oxoetil)-3-
(trifluorometil)benzamida,
3-(Trifluorometil)-N-[2-((3S)-3-[(4-hidroxi-4-(2-(metoximetil)-1,3-tiazol-5-il)ciclohexil]amino]pirrolidin-1-il)-2-
oxoetil)-benzamida,
3-(Trifluorometil)-N-[2-((3S)-3-[(4-hidroxi-4-(2-metil-1,3-tiazol-5-il)ciclohexil]-amino]pirrolidin-1-il)-2-oxoetil]-
benzamida,
- 40 3-(Trifluorometil)-N-[2-((3S)-3-[(4-(2-etil-1,3-tiazol-5-il)-4-hidroxiciclohexil]-amino]pirrolidin-1-il)-2-oxoetil]-
benzamida,
N-[2-((3S)-3-[(4-Hidroxi-4-[(2-isopropil-1,3-tiazol-5-il)ciclohexil]amino]pirrolidin-1-il)-2-oxoetil)-3-
(trifluorometil)benzamida,
- 45 N-[2-((3S)-3-[(4-Hidroxi-4-(5-piridin-3-il-1,3-tiazol-2-il)ciclohexil]metil]pirrolidin-1-il)-2-oxoetil)-3-
(trifluorometil)benzamida,
N-[2-((3S)-1-[4-Hidroxi-4-(5-piridin-2-il-1,3-tiazol-2-il)ciclohexil]pirrolidin-3-il)-2-oxoetil]-3-
(trifluorometil)benzamida,
N-[2-((3S)-3-[(4-hidroxi-4-piradazin-3-ilciclohexil)amino]pirrolidin-1-il)-2-oxoetil]-3-(trifluorometil)benzamida,
- 50 N-[2-((3S)-3-[(4-hidroxi-4-pirazin-2-ilciclohexil)amino]pirrolidin-1-il)-2-oxoetil]-3-(trifluorometil)benzamida,
N-[2-((3S)-3-[(4-Hidroxi-4-pirimidin-2-ilciclohexil)amino]pirrolidin-1-il)-2-oxoetil]-3-(trifluorometil)benzamida,
6-(1-Hidroxi-4-((3S)-1-((3-(trifluorometil)benzoil]amino)acetil)pirrolidin-3-il]amino)ciclohexil)-N-
metilnicotinamida,
6-(1-Hidroxi-4-((3S)-1-((3-(trifluorometil)benzoil]amino)acetil)pirrolidin-3-il]amino)ciclohexil)-N,N-
dimetilnicotinamida,
- 55 N-{2-((3S)-3-[(4-Hidroxi-4-[5-(pirrolidin-1-ilcarbonil)piridin-2-il]ciclohexil]amino]pirrolidin-1-il)-2-oxoetil)-3-
(trifluorometil)benzamida,
N-[2-((3S)-3-[(4-(5-bromopiridin-2-il)-4-hidroxiciclohexil]aminopirrolidin-1-il)-2-oxoetil]-3-(trifluorometil)benzamida,
N-[2-((3S)-3-[(4-[5-(2-formilfenil)piridin-2-il]-4-hidroxiciclohexil]amino]pirrolidin-1-il)-2-oxoetil)-3-
(trifluorometil)benzamida,
- 60 N-(2-((3S)-3-[(4-hidroxi-4-5-[2-(hidroximetil)fenil]piridin-2-il]ciclohexil)-amino]pirrolidin-1-il)-2-oxoetil)-3-
(trifluorometil)benzamida bis(trifluoroacetato),
N-[2-((3S)-3-[(4-hidroxi-4-(4-pirimidin-2-ilfenil)ciclohexil]-aminopirrolidin-1-il)-2-oxoetil]-3-(trifluorometil)benzamida
bis(trifluoroacetato),
- 65 N-[2-((3S)-3-[(4-Hidroxi-4-(5-fenilpiridin-2-il)ciclohexil]-amino]pirrolidin-1-il)-2-oxoetil]-3-
(trifluorometil)benzamida,

- N-{2-[(3S)-3-{(4-Hidroxi-4-[5-(1,3-tiazol-2-il)piridin-2-il]ciclohexil)amino}pirrolidin-1-il]-2-oxoetil}-3-(trifluorometil)benzamida,
 N-[2-((3S)-3-{[4-Hidroxi-4-(5-pirimidin-2-ilpiridin-2-il)ciclohexil]-amino}pirrolidin-1-il)-2-oxoetil]-3-(trifluorometil)benzamida,
 5 N-[2-((3S)-3-{[4-{5-[3-(Aminocarbonil)fenil]piridin-2-il}-4-hidroxiciclohexil]-amino}pirrolidin-1-il)-2-oxoetil]-3-(trifluorometil)benzamida,
 N-[2-((3S)-3-{[4-{5-[2-(Aminocarbonil)fenil]piridin-2-il}-4-hidroxiciclohexil]-amino}pirrolidin-1-il)-2-oxoetil]-3-(trifluorometil)benzamida,
 10 N-{2-[(3S)-3-{[4-[5-(3-Acetilfenil)piridin-2-il]-4-hidroxiciclohexil]amino}pirrolidin-1-il]-2-oxoetil}-3-(trifluorometil)benzamida,
 3-[6-(1-Hidroxi-4-[(3S)-1-({[3-(trifluorometil)benzoil]amino)acetil]pirrolidin-3-il]amino)ciclohexil]-piridin-3-il]ácido benzoico
 N-(2-((3S)-3-{[4-Hidroxi-4-[5-[3-(hidroximetil)fenil]piridin-2-il]ciclohexil]-amino}pirrolidin-1-il)-2-oxoetil)-3-(trifluorometil)benzamida,
 15 N-[2-((3S)-3-{[4-Hidroxi-4-(5-pirimidin-5-ilpiridin-2-il)ciclohexil]-amino}pirrolidin-1-il)-2-oxoetil]-3-(trifluorometil)benzamida,
 N-[2-((3S)-3-{[4-(3,3'-Bipiridin-6-il)-4-hidroxiciclohexil]amino}pirrolidin-1-il)-2-oxoetil]-3-(trifluorometil)benzamida,
 N-[2-((3S)-3-{[4-(3,4'-Bipiridin-6-il)-4-hidroxiciclohexil]amino}pirrolidin-1-il)-2-oxoetil]-3-(trifluorometil)benzamida,
 20 N-[2-((3S)-3-{[4-Hidroxi-4-(5-pirazin-2-ilpiridin-2-il)ciclohexil]-amino}pirrolidin-1-il)-2-oxoetil]-3-(trifluorometil)benzamida,
 N-[2-((3S)-3-{[4-Hidroxi-4-(4-isoxazol-4-ilfenil)ciclohexil]-amino}pirrolidin-1-il)-2-oxoetil]-3-(trifluorometil)benzamida,
 N-{2-[(3S)-3-{[4-Hidroxi-4-[4-(1H-imidazol-1-il)fenil]ciclohexil]amino}pirrolidin-1-il]-2-oxoetil}-3-(trifluorometil)benzamida,
 25 4'-(1-Hidroxi-4-[(3S)-1-({[3-(trifluorometil)benzoil]amino)acetil]pirrolidin-3-il]amino)ciclohexil]bifenil-2-carboxamida,
 N-[2-((3S)-3-{[4-(2'-Formilfenil-4-il)-4-hidroxiciclohexil]-amino}pirrolidin-1-il)-2-oxoetil]-3-(trifluorometil)benzamida,
 N-{2-[(3S)-3-{[4-Hidroxi-4-[2-(hidroximetil)bifenil-4-il]ciclohexil]amino}pirrolidin-1-il]-2-oxoetil}-3-(trifluorometil)benzamida,
 30 N-{2-[(3S)-3-{[4-[5-(3,5-Dimetilisoxazol-4-il)piridin-2-il]-4-hidroxiciclohexil]-amino}pirrolidin-1-il]-2-oxoetil}-3-(trifluorometil)benzamida,
 N-{2-[(3S)-3-{[4-Hidroxi-4-[5-(1,3-oxazol-2-il)piridin-2-il]ciclohexil]amino}pirrolidin-1-il]-2-oxoetil}-3-(trifluorometil)benzamida,
 35 1-Piridin-2-il-4-[(3S)-1-(3-[3-(trifluorometil)fenil]-4,5-dihidroisoxazol-5-ilcarbonil)pirrolidin-3-il]aminociclohexanol,
 1-[5-(1,3-Oxazol-2-il)piridin-2-il]-4-[(3S)-1-({[3-(trifluorometil)fenil]-4,5-dihidroisoxazol-5-il}carbonil)pirrolidin-3-il]amino)ciclohexanol,
 1-[5-[(Dimetilamino)metil]piridin-2-il]-4-[(3S)-1-({[3-(trifluorometil)fenil]-4,5-dihidroisoxazol-5-il}carbonil)pirrolidin-3-il]amino)ciclohexanol,
 40 1-[5-Pirimidin-2-ilpiridin-2-il]-4-[(3S)-1-({[3-(trifluorometil)fenil]-4,5-dihidroisoxazol-5-il}carbonil)pirrolidin-3-il]amino)ciclohexanol,
 N-(2-((2R,4S)-4-[(4-Hidroxi-4-piridin-2-ilciclohexil)-2-metilpirrolidin-1-il]-2-oxoetil)-3-(trifluorometil)benzamida,
 N-{2-[(2S,4S)-4-[(4-Hidroxi-4-piridin-2-ilciclohexil)-amino]-2-(metoximetil)-pirrolidin-1-il]-2-oxoetil}-3-(trifluorometil)benzamida,
 45 N-(2-((2S,4S)-2-(1-Hidroxi-1-metilfenil)-4-[(trans-4-hidroxi-4-piridin-2-ilciclohexil)-amino]-pirrolidin-1-il)-2-oxoetil)-3-(trifluorometil)benzamida,
 N-(2-((2S,4S)-2-(1-Hidroxi-1-etil)-4-[(4-hidroxi-4-piridin-2-ilciclohexil)-amino]-pirrolidin-1-il)-2-oxoetil)-3-(trifluorometil)benzamida,
 50 N-{2-[(2S,4S)-4-[(4-Hidroxi-4-piridin-2-ilciclohexil)-amino]-2-(1-metoxi-1-metil-etil)pirrolidin-1-il]-2-oxoetil}-3-(trifluorometil)benzamida,
 N-(2-((2S,4S)-4-[(4-Hidroxi-4-piridin-2-ilciclohexil)-amino]-2-[(1S)-1-metoxietil]-pirrolidin-1-il)-2-oxoetil)-3-(trifluorometil)benzamida,
 N-(2-((4S)-4-[(4-Hidroxi-4-piridin-2-ilciclohexil)-amino]-2,2-dimetilpirrolidin-1-il)-2-oxoetil)-3-(trifluorometil)benzamida,
 55 N-(2-((2S,4S)-4-[(4-Hidroxi-4-piridin-2-ilciclohexil)-amino]-2-isopropilpirrolidin-1-il)-2-oxoetil)-3-(trifluorometil)benzamida,
 N-{2-[(2S,4S)-4-[(4-Hidroxi-4-[5-(metoximetil)piridin-2-il]ciclohexil]amino)-2-(metoximetil)pirrolidin-1-il]-2-oxoetil}-3-(trifluorometil)benzamida,
 60 N-{2-[(2S,4S)-4-[(4-{5-[(Dimetilamino)metil]piridin-2-il}-4-hidroxiciclohexil)-amino]-2-(metoximetil)pirrolidin-1-il]-2-oxoetil}-3-(trifluorometil)benzamida y
 N-{2-[(2S,4S)-4-[(4-Hidroxi-4-piridin-2-ilciclohexil)amino]-2-(isopropoximetil)-pirrolidin-1-il]-2-oxoetil}-3-(trifluorometil)benzamida,
 65 o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.

2. Un compuesto seleccionado de:

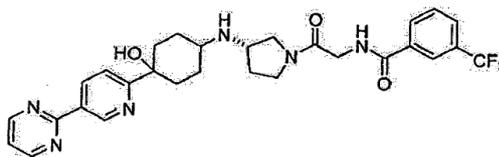
5 N-{2-[(2S,4S)-4-[[4-Hidroxi-4-(5-pirimidin-2-ilpiridin-2-il)ciclohexil]amino]-2-(metoximetil)pirrolidin-1-il]-2-oxoetil}-3-(trifluorometil)benzamida;
 N-(2-[(3S)-3-[[4-Hidroxi-4-(5-pirazin-2-ilpiridin-2-il)ciclohexil](metil)amino]pirrolidin-1-il]-2-oxoetil)-3-(trifluorometil)benzamida;
 10 N-(2-[(3S)-3-[[4-Hidroxi-4-[5-(1,3-oxazol-2-il)piridin-2-il]ciclohexil](metil)amino]pirrolidin-1-il]-2-oxoetil)-3-(trifluorometil)benzamida;
 1-Piridin-2-il-4-[[[(3S)-1-({1-[3-(trifluorometil)fenil]piperidin-4-il}carbonil)pirrolidin-3-il]amino}ciclohexanol];
 1-(5-pirimidin-2-ilpiridin-2-il)-4-[[[(3S)-1-({1-[3-(trifluorometil)fenil]piperidin-4-il}carbonil)pirrolidin-3-il]amino}ciclohexanol];
 1-(5-Pirimidin-2-ilpiridin-2-il)-4-[[[(3S)-1-({1-[3-(trifluorometil)fenil]pirrolidin-3-il}carbonil)pirrolidin-3-il]amino}ciclohexanol];
 15 1-(5-Pirimidin-2-ilpiridin-2-il)-4-[[[(3S)-1-({1-[3-(trifluorometil)fenil]azetidín-3-il}carbonil)pirrolidin-3-il]amino}ciclohexanol];
 1-(5-Pirimidin-2-ilpiridin-2-il)-4-[[[(3S)-1-({1-[6-(trifluorometil)piridin-2-il]piperidin-4-il}carbonil)pirrolidin-3-il]amino}ciclohexanol];
 1-Piridin-2-il-4-[[[(3S)-1-({1-[6-(trifluorometil)fenil]piridin-2-il]piperidin-4-il}carbonil)pirrolidin-3-il]amino}ciclohexanol];
 20 1-(6-Pirimidin-2-ilpiridin-3-il)-4-[[[(3S)-1-({1-[6-(trifluorometil)pirimidin-4-il]piperidin-4-il}carbonil)pirrolidin-3-il]amino}ciclohexanol];
 1-Piridin-2-il-4-[[[(3S)-1-({1-[6-(trifluorometil)pirimidin-4-il]piperidin-4-il}carbonil)pirrolidin-3-il]amino}ciclohexanol];
 1-Piridin-2-il-4-[[[(3S)-1-({1-[4-(trifluorometil)piridin-2-il]piperidin-4-il}carbonil)pirrolidin-3-il]amino}ciclohexanol];
 25 1-(5-Pirimidin-2-ilpiridin-2-il)-4-[[[(3S)-1-({1-[4-(trifluorometil)piridin-2-il]piperidin-4-il}carbonil)pirrolidin-3-il]amino}ciclohexanol];
 1-[5-(1,3-Oxazol-2-il)piridin-2-il]-4-[[[(3S)-1-({1-[4-(trifluorometil)piridin-2-il]piperidin-4-il}carbonil)pirrolidin-3-il]amino}ciclohexanol];
 1-(5-Pirazin-2-ilpiridin-2-il)-4-[[[(3S)-1-({1-[4-(trifluorometil)piridin-2-il]piperidin-4-il}carbonil)pirrolidin-3-il]amino}ciclohexanol];
 30 1-(5-Metilpiridin-2-il)-4-[[[(3S)-1-({1-[4-(trifluorometil)piridin-2-il]piperidin-4-il}carbonil)pirrolidin-3-il]amino}ciclohexanol];
 1-(3,3'-Bipiridin-6-il)-4-[[[(3S)-1-({1-[4-(trifluorometil)piridin-2-il]piperidin-4-il}carbonil)pirrolidin-3-il]amino}ciclohexanol];
 35 1-(3,4'-Bipiridin-6-il)-4-[[[(3S)-1-({1-[4-(trifluorometil)piridin-2-il]piperidin-4-il}carbonil)pirrolidin-3-il]amino}ciclohexanol];
 1-(5-Meoxipiridin-2-il)-4-[[[(3S)-1-({1-[4-(trifluorometil)piridin-2-il]piperidin-4-il}carbonil)pirrolidin-3-il]amino}ciclohexanol];
 1-[5-(Metoximetil)piridin-2-il]-4-[[[(3S)-1-({1-[4-(trifluorometil)piridin-2-il]piperidin-4-il}carbonil)pirrolidin-3-il]amino}ciclohexanol];
 40 6-(1-Hidroxi-4-[[[(3S)-1-({1-[4-(trifluorometil)piridin-2-il]piperidin-4-il}carbonil)pirrolidin-3-il]amino}ciclohexil]nicotinamida);
 6-(1-Hidroxi-4-[[[(3S)-1-({1-[4-(trifluorometil)piridin-2-il]piperidin-4-il}carbonil)pirrolidin-3-il]amino}ciclohexil]-N-metilnicotinamida);
 45 1-(5-Pirimidin-2-ilpiridin-2-il)-4-[[[(3S)-1-({1-[4-(trifluorometil)pirimidin-2-il]piperidin-4-il}carbonil)pirrolidin-3-il]amino}ciclohexanol];
 1-(5-Pirimidin-2-ilpiridin-2-il)-4-[[[(3S)-1-({1-[6-(trifluorometil)piridin-2-il]pirrolidin-3-il}carbonil)pirrolidin-3-il]amino}ciclohexanol];
 1-(5-Pirimidin-2-ilpiridin-2-il)-4-[[[(3S)-1-({1-[5-(trifluorometil)piridin-2-il]pirrolidin-3-il}carbonil)pirrolidin-3-il]amino}ciclohexanol];
 50 1-(5-Pirimidin-2-ilpiridin-2-il)-4-[[[(3S)-1-({1-[4-(trifluorometil)pirimidin-2-il]pirrolidin-3-il}carbonil)pirrolidin-3-il]amino}ciclohexanol];
 1-(5-Pirimidin-2-ilpiridin-2-il)-4-[[[(3S)-1-({(3R)-1-[4-(trifluorometil)piridin-2-il]piperidin-3-il}carbonil)pirrolidin-3-il]amino}ciclohexanol];
 1-(5-Pirimidin-2-ilpiridin-2-il)-4-[[[(3S)-1-({(3S)-1-[4-(trifluorometil)piridin-2-il]piperidin-3-il}carbonil)pirrolidin-3-il]amino}ciclohexanol];
 55 1-(5-Pirimidin-2-ilpiridin-2-il)-4-[[[(3S)-1-({1-[4-(trifluorometil)piridin-2-il]azetidín-3-il}carbonil)pirrolidin-3-il]amino}ciclohexanol];
 1-(6-Pirimidin-2-ilpiridin-3-il)-4-[[[(3S)-1-({1-[4-(trifluorometil)piridin-2-il]-1H-imidazol-4-il}carbonil)pirrolidin-3-il]amino}ciclohexanol];
 60 1-(5-Pirimidin-2-ilpiridin-2-il)-4-[[[(3S)-1-({1-[4-(trifluorometil)piridin-2-il]metoxi)acetil]pirrolidin-3-il]amino}ciclohexanol]; y
 1-(5-Pirimidin-2-ilpiridin-2-il)-4-[[[(3S)-1-({1-[4-(trifluorometil)2-fenil]metoxi)acetil]pirrolidin-3-il]amino}ciclohexanol,

o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.

65

3. Un compuesto

5



10 N-[2-((3S)-3-[[4-Hidroxi-4-(5-pirimidin-2-ilpiridin-2-il)ciclohexil]amino]pirrolidin-1-il)-2-oxoetil]-3-(trifluorometil)benzamida, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

4. Una composición que comprende un compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y un transportador farmacéuticamente aceptable.

15 5. Uso de un compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para la fabricación de un medicamento para tratar inflamación, artritis reumatoide, aterosclerosis, dolor neuropático, lupus, lupus eritematoso sistémico, restenosis, trastornos inmunes o rechazo de trasplantes en un mamífero.

20 6. Uso de un compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para la fabricación de un medicamento para modular la actividad del receptor de quimiocina en un mamífero.

25 7. Uso de un compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para la fabricación de un medicamento para tratar una condición o enfermedad mediada por CCR2 en un sujeto.

30 8. Uso de un compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para la fabricación de un medicamento para tratar una condición o enfermedad mediada por CCR5 en un sujeto.

9. Uso de un compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para la fabricación de un medicamento para modular la actividad de un receptor de quimiocina.

35 10. Uso de la reivindicación 9 donde dicho receptor de quimiocina es CCR2 o CCR5.

11. Uso de la reivindicación 9 donde dicha modulación es inhibidora.

40 12. Uso de un compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para la fabricación de un medicamento para tratar una enfermedad asociada con la expresión o actividad de un receptor de quimiocina en un paciente.

13. Uso de la reivindicación 12 donde dicho receptor de quimiocina es CCR2 o CCR5.

45 14. Uso de la reivindicación 12 donde dicha enfermedad es una enfermedad inflamatoria.

15. Uso de la reivindicación 12 donde dicha enfermedad es un trastorno inmune.

50 16. Uso de la reivindicación 12 donde dicha enfermedad es artritis reumatoide, aterosclerosis, lupus, esclerosis múltiple, dolor neuropático, rechazo a trasplante, diabetes u obesidad.

17. Uso de la reivindicación 12 donde dicha enfermedad es cáncer.

18. Uso de la reivindicación 17 donde dicho cáncer se caracteriza por macrófagos asociados al tumor.

55 19. Uso de la reivindicación 17 donde dicho cáncer es cáncer de mama, cáncer de ovario o mieloma múltiple.

20. Uso de la reivindicación 12 donde dicha enfermedad o condición es una infección viral.

60 21. Uso de la reivindicación 20 donde dicha infección viral es infección de VIH.

22. Uso de un compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para la fabricación de un medicamento para tratar infección de VIH en un paciente.

65 23. Uso de la reivindicación 22 que además comprende administrar simultáneamente o secuencialmente al menos un agente anti-viral.