QF

Industria y Comercio

SUPERINTENDENCIA

Delegatura de propiedad Industrial

División de Nuevas Creaciones

PCT

SOLICITUD

PATENTE DE INVENCIÓN

21. **EXPEDIENTE No.** 05-53243

54. **TÍTULO** "DERIVADOS DE 3-AMINOPIRROLIDINA COMO MODULADORES DE RECEPTORES DE QUIMIORINA".

51. **CLASIFICACIÓN INTERNACIONAL** A61K 31/440; A61P 29/02

71. **SOLICITANTE** INCYTE CORPORATION.

DOMICILIO PALO ALTO ESTADO DE CALIFORNIA, ESTADOS UNIDOS DE AMERICA

74. **APODERADO** ALICIA LLORETA ALICANTE
T.P. 53.265

22. **BOGOTÁ, D. C.,** - 1 JUN 2005

SS

(FORMA P-10)

PETITORIO

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

SUPERINDUSTRIA Y COMERCIO
Radicacion : 05053242 00000000 Folios: 392
Fecha (AMD): 2005-06-01 16:57:22
Tramite : 811 PCT-PATENT 379 FASE NACI 411 PRESENTAC
Dependencia: 2020 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

FORMULARIO UNICO DE SOLICITUD DE PATENTE
PCT
ENTRADA EN FASE NACIONAL 27-06-2005

1 SOLICITUD DE:

☒ Patente de Invención ☐ Patente de Modelo de Utilidad

☐ Capítulo I. ☒ Capítulo II.

2 SOLICITANTE(71)	Nombre: **INCYTE CORPORATION** Dirección: 3160 Porter Drive, Palo Alto, CA 94304. Nacionalidad o Domicilio: Palo Alto, Estado de California, Estados Unidos de América. Lugar de Constitución: —— Teléfono: 3264270 Fax: 6069701 E-mail: jlicco@lloredacamacho.com	**IDENTIFICACION** C.C. ☐ NIT ☐ C.E. ☐ Otro ☐ Cual _____ Número _____
3 REPRESENTANTE O AP DERADO	Nombre: **ALICIA LLOREDA RICAURTE** Dirección: Calle 72 No. 5-83 Piso 5º, Bogotá- Colombia Teléfono: 3264270 Fax: 6069701 E-mail: jlicco@lloredacamacho.com	C.C. ☒ NIT ☐ C.E. ☐ Otro ☐ Cual _____ Número 39.690.713 TP 53.215
4 INVENTOR(ES) (72)	Nombre: XUE, Chu-Biao; METCALF, Brian; FENG, Hao; CAO, Ganfeng; HUANG, Taishing; ZHENG, Changsheng; ROBINSON, Darius, J. y HAN, Amy, Qi. Dirección: 11 Rivendell Court, Hockessin, DA 19707; 297 Lakefield Place, Moraga, CA 94556; 600 Christopher Lane, Aston, PA 19014; 129-E Chestnut Crossing Drive, Newark, DE 19713; 8 Rector Court, Apt. B, Wilmington, DE 19810; 4 Chatterly Lane, Wilmington, DE 19803; 207 W. Reamer Avenue, Wilmington, DE 19804 y 177 Thompson Drive, Hockessin, DE 19707. Nacionalidad o Domicilio: Estados Unidos de América.	

5 PCT (86)
Solicitud Internacional No. PCT/US2003/037946 Fecha: 26/11/03
Publicación Internacional No. WO2004/050024 A2 Fecha: 17/06/04

6 Título (54) "DERIVADOS DE 3-AMINOPIRROLIDINA COMO MODULADORES DE RECEPTORES DE QUIMOCINA"

A61P29/02

7 Clasificación Internacional (51) A61K C07D 207/14 A61K31/40

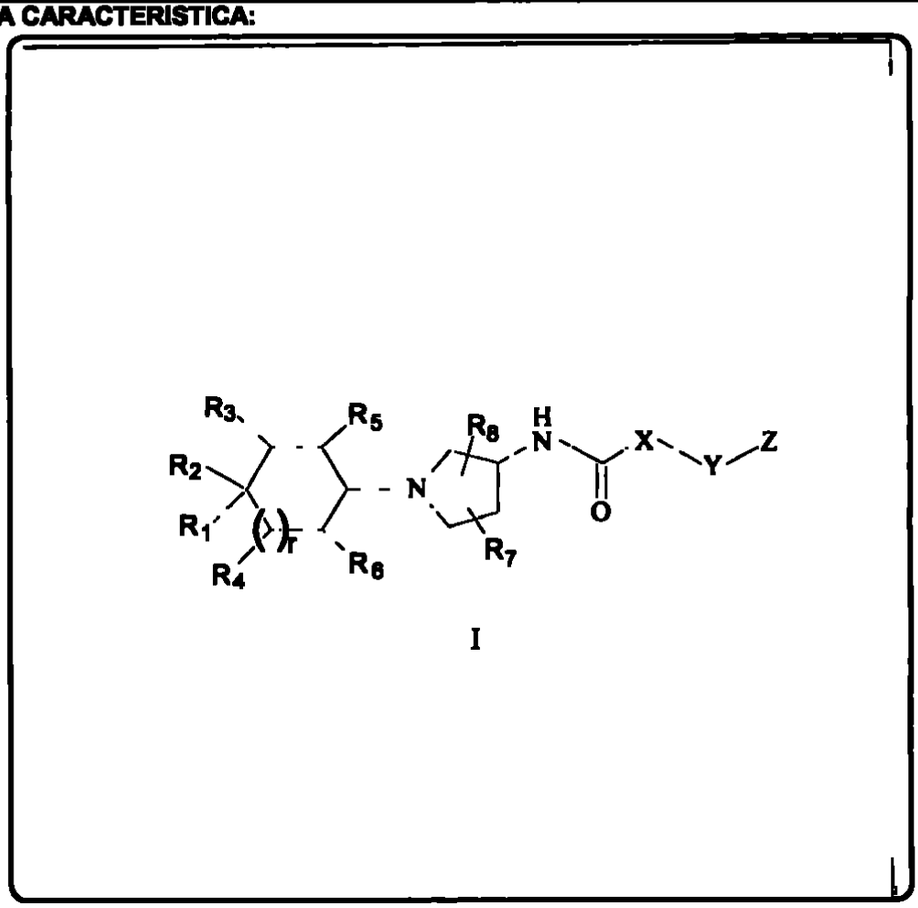
8 Prioridad SI ☒ NO ☐	(33) País de Origen	(32) Fecha	(31) Número de Solicitud
	US	27-11-02	60/429,605
	US	18-04-03	60/463,976

9 Comprobante de Pago No. 05-37, 487 **Fecha:** Mayo 20 de 2005

(10) ANEXOS

- [x] Comprobante de pago de la tasa de presentación de la solicitud.
- [ ] Documento que acredita la existencia y representación legal cuando el solicitante sea persona jurídica.
- [ ] Documento de Representación Legal.
- [ ] Documento de cesión del inventor al solicitante o a su causante.
- [ ] Declaraciones.
- [ ] Copia de la solicitud internacional. (resumen, descripción, reivindicaciones, dibujos)
- [x] Traducción de la solicitud internacional al castellano. (resumen, descripción, reivindicaciones)
- [x] Copia del examen preliminar internacional efectuado por la Autoridad Internacional de Examen Preliminar (IPEA).
- [x] Traducción del examen preliminar internacional efectuado por la IPEA.
- [ ] De ser el caso, copia del contrato de acceso.
- [ ] De ser el caso, documento que acredite la licencia o autorización de uso de conocimientos tradicionales de las comunidades indígenas.
- [x] Arte Final 12X12.
- [ ] De ser el caso, información sobre otras solicitudes de patente o títulos obtenidos en el extranjero por el mismo titular o su causante, relacionados parcial o totalmente con la invención de esta solicitud.
- [ ] De ser el caso, modificaciones efectuadas a la solicitud internacional.
- [x] Otros Reporte de Búsqueda Internacional con su traducción, Publicación con su traducción.

(11) FIGURA CARACTERISTICA:



I

(12) Solicito la concesión de la patente,

NOMBRE: ALICIA LLOREDA RICAURTE

FIRMA:

C.C. 39.690.713 Usaquén T.P. 53.215

2

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800176089-2

SUPERINDUSTRIA Y COMERCIO
Radicacion : 05953243 02290983 Folios: 392
Fecha (AMD): 2005-06-01 16:57:22
Tramite : 011 PCT-PATENT 379 FASE NACI 411 PRESENTAC
Dependencia: 2020 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 05 - 37,487
FECHA : MAYO 20 DE 2005

***** C O N S I G N A C I O N *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PGO	Vr. PAGO
LLOREDA Y CIA S. A	CONSIGNACION	BANCO POPULAR	050-00110-6	37737040	20/05/2005	2,826,000.00

***** C O N C E P T O *****

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1	50005-01-01 SOLICITUDES	1 TRAMITES DE SOL. DE PATENTE DE IN	443,000.00
		TOTAL : $	443,000.00

SON: CUATROCIENTOS CUARENTA Y TRES MIL PESOS

RESPONSABLE : _____

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No._____

Extracto publicación
Folio 4

Industria y Comercio

FORMATO DE DIGITALIZACION
RELACION DE ANEXOS

Royal Technologies S.A.

Item	Expediente No	05053243 No de Unidades	No de Folio
1	CD		
2	DVD		
3	REVISTA		
4	LIBRO		
5	PERIODICO		
6	DISQUETES		
7	SOBRE DE MANILA	1	
8	SOBRE BLANCO TAMAÑO CARTA		
9	SOBRE BLANCO TAMAÑO OFICIO		
10	OTROS:		

Observaciones: No contiene Arte Final

TRATADO DE COOPERACION DE PATENTES
PCT
REPORTE DE BUSQUEDA INTERNACIONAL

(PCT Artículo 18 y Reglas 43 y 44)

Registro de referencia del solicitante o agente	PARA FUTURAS ACCIONES ver Notificación o Transmisión del Reporte de Búsqueda Internacional (Forma PCT/ISA/220) así como, donde aplique, el ítem 5 a continuación.	
CC-0001 PCT		
Solicitud internacional No.	Fecha de registro internacional *(día/mes/año)*	Fecha de Prioridad (Primera) *(día/mes/año)*
PCT/US 03/37946	26 de noviembre 2003 (26.11.2003)	27 de noviembre 2002 (27.11.2002)
Solicitante		
INCYTE CORPORATION		

Este Reporte de Búsqueda Internacional ha sido preparado por esta Autoridad de Búsqueda Internacional y es transmitido al solicitante Según el Artículo 18. Una copia será transmitida a la Oficina Internacional.

Este Reporte de Búsqueda Internacional consta de un total de 4 hojas.

☒ También está acompañado de una copia de cada documento técnico anterior citado en este reporte.

1. Bases del reporte

a. Respecto al lenguaje, la búsqueda internacional se llevó a cabo según la solicitud internacional en el lenguaje en el cual se presentó, a menos que se indique de otro modo en este ítem.

☐ la búsqueda internacional se llevó a cabo según la traducción de la solicitud internacional proporcionada a esta Autoridad (Regla 23.1(b)).

b. Respecto a una secuencia de ácido nucleótido y/o amino revelado en la solicitud internacional, la búsqueda internacional se llevó a cabo según la lista de la secuencia:

☐ contenido en la solicitud internacional en forma escrita.

☐ presentada junto con la solicitud internacional en forma legible por computador.

☐ proporcionada subsiguientemente a esta Autoridad en forma escrita.

☐ proporcionada subsiguientemente a esta Autoridad en forma legible por computador.

☐ se ha proporcionado la afirmación de que el listado de secuencias escrito proporcionado subsiguientemente no va más allá de la revelación en la solicitud internacional según se presentó.

☐ se ha proporcionado la afirmación de que la información registrada en forma legible por computador es idéntica al listado de la secuencia escrita.

2. ☒ Ciertas reivindicaciones no pudieron localizarse (Ver Recuadro I).

3. ☐ Falta unidad de invención (ver Recuadro II).

4. Respecto al título,

☒ El texto es aprobado según lo presenta el solicitante.

☐ Esta Autoridad ha establecido que el texto se lea así:

5. Respecto al resumen,

☒ El texto es aprobado según lo presenta el solicitante.

☐ Esta Autoridad ha establecido el texto de acuerdo con la Norma 38.2(b), según aparece en el Recuadro III. El solicitante puede, un mes después de la fecha de haber enviado por correo este reporte de búsqueda internacional, presentar comentarios a esta Autoridad.

6. La figura de los dibujos que se publicará con el resumen es la Figura No. _____

☐ como lo sugirió el solicitante.

☐ porque el solicitante no sugirió una figura.

☐ porque esta figura caracteriza mejor a la invención.

☐ Ninguna de las figuras.

Folios Nº 5 y 6 forgotten

REPORTE DE BUSQUEDA INTERNACIONAL

Solicitud Internacional No.
PCT/US 03/37946

Casilla I Observaciones donde ciertas reivindicaciones fueron inescrutables (Continuación del Item 1 de la primera hoja)

Este reporte de búsqueda internacional no ha sido establecido respecto a ciertas reivindicaciones bajo el Artículo 17(2)(a) por las siguientes razones:

1. ☐ Reivindicaciones Nos.:

porque se relacionan con un asunto que no es necesario que esta Autoridad busque, a saber:

2. ☒ Reivindicaciones Nos.: 1-6 y 8-11
porque se relacionan con partes de la solicitud internacional que no cumplen con los requisitos prescritos hasta tal grado que no se puede llevar a cabo una búsqueda internacional significativa, específicamente:

Favor ver siguiente hoja

3. ☐ Reivindicaciones No.:
porque son reivindicaciones dependientes y no están diseñadas de acuerdo con la segunda y tercera oración de la Regla 6.4(a).

Casilla II Observaciones donde falta unidad de invención (Continuación del Item 2 de la primera hoja)

Esta Autoridad de Búsqueda Internacional encontró invenciones múltiples en esta solicitud internacional, así:

1. ☐ Puesto que todos los derechos de búsqueda adicionales requeridos fueron pagados oportunamente por el solicitante, este informe de búsqueda internacional cubre todas las reivindicaciones investigables.

2. ☐ Puesto que todas las reivindicaciones investigables pudieron investigarse sin esfuerzo que justifique derechos adicionales, esta Autoridad no solicitó pago de derechos adicionales.

3. ☐ Puesto que sólo algunos de los derechos de búsqueda adicionales fueron pagados oportunamente por el solicitante, este informe de búsqueda internacional cubre únicamente aquellas reivindicaciones para las cuales se pagaron derechos, específicamente las reivindicaciones Nos.:

4. ☐ El solicitante no pagó oportunamente los derechos de búsqueda adicionales requeridos. Por consiguiente, este informe de búsqueda internacional se restringe a la primera invención mencionada en las reivindicaciones; está cubierto por las reivindicaciones Nos.:

Comentario sobre Protesta

☐ Los derechos de búsqueda adicionales estuvieron acompañados por la protesta del solicitante.

☐ El pago de los derechos de búsqueda adicionales no estuvo acompañado por una protesta.

REPORTE DE BUSQUEDA INTERNACI NAL

Solicitud Internacional No.
PCT/US 03/37946

A. CLASIFICACION DE MATERIA
IPC (7) : C07D 207/14
US CL : 548/556
Según la Clasificación de Patentes Internacional (CPI) o según la clasificación nacional y la CPI

B. CAMPOS BUSCADOS

Documentación mínima buscada (sistema de clasificación seguido de símbolos de clasificación)

U.S.:548/556

Documentación buscada fuera de documentación mínima hasta donde dichos documentos se incluyan en los campos buscados

Base de datos electrónica consultada durante la búsqueda internacional (nombre de la base de datos y, donde sea práctico, buscar términos usados)

Favor ver siguiente hoja

C. DOCUMENTOS CONSIDERADOS RELEVANTES

Categoría *	Citación de documento, con indicación, donde sea apropiado, de los textos relevantes	Relevante a la reivindicación No.
A	US 5,770,573 A (ARRHENIUS et al) 23 de junio 1998 (23.06.1998), compuesto ID's 1057.02 y 1057.03	7

☐ En el recuadro C se enumeran más documentos.

☐ En el anexo se enumeran miembros de la familia de patentes.

* Categorías especiales de documentos citados:

'A' documento que define el estado general de la técnica el cual no se considera de relevancia particular

'E' documento anterior pero publicado en o después de la fecha de presentación internacional

'L' documento que puede arrojar dudas sobre reivindicaciones de prioridad o que se cita para establecer la fecha de publicación de otra citación u otra razón especial (según se especifica)

'O' documento que se refiere a una revelación oral, uso, exhibición u otros medios

'P' documento publicado antes de la fecha de presentación internacional pero después de la fecha de prioridad reivindicada

'T' documento posterior publicado después de la fecha de presentación internacional o fecha de prioridad y que no está en conflicto con la solicitud pero citado para entender el principio o teoría que sustenta la invención

'X' documento de relevancia particular; la invención reivindicada no puede considerarse nueva o no puede considerarse que comprende un paso inventivo cuando el documento se toma solo

'Y' documento de relevancia particular; la invención reivindicada no puede considerarse que comprende un paso inventivo cuando el documento se combina con uno o más documentos, siendo dicha combinación obvia para una persona experta en la técnica

'&' documento miembro de la misma familia de patentes

Fecha de la terminación real de la búsqueda internacional	Fecha de envío por correo del reporte de búsqueda internacional
12 de marzo de 2004 (12.03.2004)	02/06/2004

Nombre y dirección del correo de ISA/US	Funcionario autorizado
Mail Stop PCT, Attn: ISA/US Comisionado para patentes P.O. Box 1450 Alexandria, Virginia 22313-1450 Facsimile No. (703) 305-3230	Rebecca L. Anderson Teléfono No. (703) 308-1235

REPORTE DE BUSQUEDA INTERNACIONAL

Solicitud Internacional No.
PCT/US03/37946

Continuación de la casilla I Razón 2:

Las numerosas variables, e.g R1, R2, R3, R4,R5,R6,R7,R8,R9,R10, R11, R11a, Ra, Rb, X, Y, Z, r, etc, y su volumen, el complejo significado y sus virtuales permutaciones y combinaciones incomprensibles hacen imposible determinar el alcance completo y el significado completo de la materia objeto reivindicada. Según lo presentado, la materia objeto reivindicada no puede ser considerada como una descripción clara y concisa para la cual es buscada la protección y como tal las reivindicaciones listadas no cumplen con los requerimientos del Artículo 6 del PCT, Así es imposible llevar a cabo una búsqueda significativa sobre la misma. La búsqueda sería conducida sobre la primera invención discernible, lo cual es los 3 primeros compuestos de la reivindicación 7.

Continuación de B. Campos Buscados Item 3:
CAS ONLINE
STN estructura de buscada

PATENT COOPERATION TREATY

PCT

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

(PCT Article 18 and Rules 43 and 44)

Applicant's or agent's file reference CC-0001 PCT	FOR FURTHER ACTION	see Notification of Transmittal of International Search Report (Form PCT/ISA/220) as well as, where applicable, item 5 below.
International application No. PCT/US03/37946	International filing date (*day/month/year*) 26 November 2003 (26.11.2003)	(Earliest) Priority Date (*day/month/year*) 27 November 2002 (27.11.2002)
Applicant INCYTE CORPORATION		

This international search report has been prepared by this International Searching Authority and is transmitted to the applicant according to Article 18. A copy is being transmitted to the International Bureau.

This international search report consists of a total of 4 sheets.

☒ It is also accompanied by a copy of each prior art document cited in this report.

1. Basis of the Report
   a. With regard to the language, the international search was carried out on the basis of the international application in the language in which it was filed, unless otherwise indicated under this item.
   ☐ the international search was carried out on the basis of a translation of the international application furnished to this Authority (Rule 23.1(b)).
   b. With regard to any nucleotide and/or amino acid sequence disclosed in the international application, the international search was carried out on the basis of the sequence listing:
   ☐ contained in the international application in written form.
   ☐ filed together with the international application in computer readable form.
   ☐ furnished subsequently to this Authority in written form.
   ☐ furnished subsequently to this Authority in computer readable form.
   ☐ the statement that the subsequently furnished written sequence listing does not go beyond the disclosure in the international application as filed has been furnished.
   ☐ the statement that the information recorded in computer readable form is identical to the written sequence listing has been furnished.
2. ☒ Certain claims were found unsearchable (See Box I).
3. ☐ Unity of invention is lacking (See Box II).
4. With regard to the title,
   ☒ the text is approved as submitted by the applicant.
   ☐ the text has been established by this Authority to read as follows:

5. With regard to the abstract,
   ☒ the text is approved as submitted by the applicant.
   ☐ the text has been established, according to Rule 38.2(b), by this Authority as it appears in Box III. The applicant may, within one month from the date of mailing of this international search report, submit comments to this Authority.

6. The figure of the drawings to be published with the abstract is Figure No. ____
   ☐ as suggested by the applicant. ☐ None of the figures
   ☐ because the applicant failed to suggest a figure.
   ☐ because this figure better characterizes the invention.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/US03/37946

Box I Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of Item 1 of first sheet)

This international report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. ☐ Claim Nos.:
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:

2. ☒ Claim Nos.: 1-6 and 8-11
because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:
Please See Continuation Sheet

3. ☐ Claim Nos.:
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

Box II Observations where unity of invention is lacking (Continuation of Item 2 of first sheet)

This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:

1. ☐ As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers all searchable claims.
2. ☐ As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fee, this Authority did not invite payment of any additional fee.
3. ☐ As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:

4. ☐ No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:

Remark on Protest
☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest.
☐ No protest accompanied the payment of additional search fees.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/US03/37946

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
IPC(7) : C07D 207/14
US CL : 548/556
According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)
U.S. : 548/556

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)
Please See Continuation Sheet

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	US 5,770,573 A (ARRHENIUS et al) 23 June 1998 (23.06.1998), compound ID's 1057.02 and 1057.03.	7

☐ Further documents are listed in the continuation of Box C. ☐ See patent family annex.

* Special categories of cited documents:

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

"E" earlier application or patent published on or after the international filing date

"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art

"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search	Date of mailing of the international search report
12 March 2004 (12.03.2004)	02 JUN 2004
Name and mailing address of the ISA/US Mail Stop PCT, Attn: ISA/US Commissioner for Patents P.O. Box 1450 Alexandria, Virginia 22313-1450 Facsimile No. (703)305-3230	Authorized officer Rebecca L. Anderson Telephone No. (703) 308-1235

Form PCT/ISA/210 (second sheet) (July 1998)

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

PCT/US03/37946

Continuation of Box I Reason 2:
The numerous variables, e.g., R1, R2, R3, R4, R5, R6, R7, R8, R9, R10, R11, R11a, Ra, Rb, X, Y, Z, r, etc., and their voluminous, complex meanings and their virtual incomprehensible permutations and combinations make it impossible to determine the full scope and complete meaning of the claimed subject matter. As presented the claimed subject matter cannot be regarded as being a clear and concise description for which protection is sought and as such the listed claims do not comply with the requirements of PCT Article 6. Thus it is impossible to carry out a meaningful search on same. The search will be conducted on the first discernable invention which is the first 3 compounds of claim 7.

Continuation of B. FIELDS SEARCHED Item 3:
CAS ONLINE
STN stucture search

(12) SOLICITUD INTERNACIONAL PUBLICADA SEGÚN EL TRATADO DE COOPERACION DE PATENTES (PCT)

(19) Organización Mundial de Propiedad Intelectual
Oficina Internacional

(43) Fecha de Publicación Internacional
17 de junio de 2004 (17.06.2004)

PCT

(10) Número de Publicación Internacional
WO 2004/050024 A2

(51) Clasificación Internacional de Patentes[7]: A61K

(21) Número de Solicitud Internacional: PCT/US2003/037946

(22) Fecha de Registro Internacional: 26 de noviembre de 2003 (26.11.2003)

(25) Idioma de registro: Inglés

(26) Idioma de Publicación: Inglés

(30) Información de Prioridad:
60/429,605 27 de noviembre de 2002 (27.11.2002) US
60/463,976 18 de abril de 2003 (18.04.2003) US

(71) Solicitante (Para todos los estados designados excepto Estados Unidos): INCYTE CORPORATION [US/US]; 3160, Porter Drive, Palo Alto, CA 94304 (US).

(72) Inventores; y

(75) Inventores/solicitante (para Estados Unidos solamente): XUE, Chu-Biao [US/US]; 11 Rivendell Court, Hockessin, DA 19707 (US). METCALF, Brian [US/US]; 297 Lakefield Place, Moraga, CA 94556 (US). FENG, Hao [CN/US]; 600 Christopher Lane, Aston, PA 19014 (US). CAO, Ganfeng [US/US]; 129-E Chestnut Crossing Drive, Newark, DE19713 (US). HUANG, Taishing [US/US]; 8 Rector Court, Apt. B, Wilmington, DE 19810 (US). ZHENG, Changsheng [US/US]; 4 Chatterly Lane, Wilmington, DE 19803 (US). ROBINSON, Darius, J. [US/US]; 207 W. Reamer Avenue, Wilmington, DE 19804 (US). HAN, Amy, Qi [US/US]; 177 Thompson Drive, Hockessin, DE 19707 (US).

(74) Agentes: HAMLET-COX, Diana et al.; Incyte Corporation, 3160 Porter Drive, Palo Alto, CA 94304 (US).

(81) Estados Designados (nacional): AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NO, NZ, OM, PH, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SK, SL, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VN,YU,ZA, ZM, ZW.

(84) Estados Designados (regional): Patente ARIPO (BW, GH, GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), patente Eurasiatica (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM) Patente Europea (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE, IT, LU, MC, NL, PT, RO, SE, SI, SK, TR), Patente OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

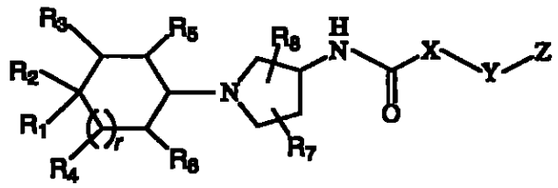
Publicado:

– con reporte de Búsqueda Internacional y para ser republicado al recibo de ese reporte.

Para los códigos de dos letras y otras abreviaturas, refiérase a "Las Notas Guías sobre Códigos y Abreviaturas" que aparecen al comienzo de cada emisión regular de la Gaceta PCT.

(54) Título: DERIVADOS DE 3-AMINOPIRROLIDINA COMO MODULADORES DE RECEPTORES DE QUIMOCINA

La presente invención se refiere a derivados de 3-aminopirrolidina de la fórmula I:



I

(en donde R_1, R_2, R_3, R_4, R_5, R_6, R_7, R_8, X, Y y Z son como se definen en este documento), los cuales son empleados como moduladores de la actividad del receptor de quimocina. En particular, estos compuestos son empleados como moduladores de los receptores de quimocina y más específicamente, como moduladores del receptor CCR2 y/o CCR5. Los compuestos y composiciones de la invención pueden unirse a receptores de quimocinas, por ejemplo, los receptores de quimocina CCR2 y/o CCR5, y son útiles para tratar enfermedades asociadas con la quimocina, por ejemplo, actividad CCR2 y/ CCR5, tal como aterosclerosis, restenosis, lupus, rechazo al transplante y artritis reumatoide.

(57) Resumen: La presente invención se refiere a derivados de 3-aminopirrolidina de la fórmula I, (en donde R_1, R_2, R_3, R_4, R_5, R_6, R_7, R_8, X, Y y Z son como se definen en este documento), los cuales son empleados como moduladores de la actividad del receptor de quimocina. En particular, estos compuestos son empleados como moduladores de los receptores de quimocina y más específicamente, como moduladores del receptor CCR2 y/o CCR5. Los compuestos y composiciones de la invención pueden unirse a receptores de quimocinas, por ejemplo, los receptores de quimocina CCR2 y/o CCR5, y son útiles para tratar enfermedades asociadas con la quimocina, por ejemplo, actividad CCR2 y/ CCR5, tal como aterosclerosis, restenosis, lupus, rechazo al transplante y artritis reumatoide.

(12) INTERNATIONAL APPLICATION PUBLISHED UNDER THE PATENT COOPERATION TREATY (PCT)

(19) World Intellectual Property Organization
International Bureau

(43) International Publication Date
17 June 2004 (17.06.2004)

PCT

(10) International Publication Number
WO 2004/050024 A2

(51) International Patent Classification[7]: A61K

(21) International Application Number:
PCT/US2003/037946

(22) International Filing Date:
26 November 2003 (26.11.2003)

(25) Filing Language: English

(26) Publication Language: English

(30) Priority Data:
60/429,605 27 November 2002 (27.11.2002) US
60/463,976 18 April 2003 (18.04.2003) US

(71) Applicant (*for all designated States except US*): INCYTE CORPORATION [US/US]; 3160 Porter Drive, Palo Alto, CA 94304 (US).

(72) Inventors; and
(75) Inventors/Applicants (*for US only*): XUE, Chu-Biao [US/US]; 11 Rivendell Court, Hockessin, DA 19707 (US). METCALF, Brian [US/US]; 297 Lakefield Place, Moraga, CA 94556 (US). FENG, Hao [CN/US]; 600 Christopher Lane, Aston, PA 19014 (US). CAO, Gaofeng [US/US]; 129-E Chestnut Crossing Drive, Newark, DE 19713 (US). HUANG, Tsiaking [US/US]; 8 Rector Court, Apt. B, Wilmington, DE 19810 (US). ZHENG, Changsheng [US/US]; 4 Chatterly Lane, Wilmington, DE 19803 (US). ROBINSON, Darius, J. [US/US]; 207 W. Reamer Avenue, Wilmington, DE 19804 (US). HAN, Amy, Qi [US/US]; 177 Thompson Drive, Hockessin, DE 19707 (US).

(74) Agents: HAMLET-COX, Diana et al.; Incyte Corporation, 3160 Porter Drive, Palo Alto, CA 94304 (US).

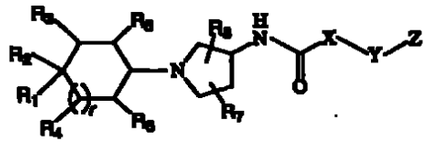
(81) Designated States (*national*): AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NO, NZ, OM, PH, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SK, SL, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VN, YU, ZA, ZM, ZW.

(84) Designated States (*regional*): ARIPO patent (BW, GH, GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), Eurasian patent (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM).

[Continued on next page]

(54) Title: 3-AMINOPYRROLIDINE DERIVATIVES AS MODULATORS OF CHEMOKINE RECEPTORS

The present invention relates to 3-aminopyrrolidine derivatives of the formula I:



I

(wherein R_1, R_2, R_3, R_4, R_5, R_6, R_7, R_8, X, Y and X are as defined herein) which are useful as modulators of chemokine receptor activity. In particular, these compounds are useful as modulators of chemokine receptors and more specifically as a modulator of the CCR2 and/or CCR5 receptor. The compounds and compositions of the invention may bind to chemokine receptors, e.g., the CCR2 and/or CCR5 chemokine receptors, and are useful for treating diseases associated with chemokine, e.g., CCR2 and/or CCR5, activity, such as atherosclerosis, restenosis, lupus, organ transplant rejection and rheumatoid arthritis.

(57) Abstract: The present invention relates to 3-aminopyrrolidine derivatives of the formula I: X~Y~Z I (wherein R1, R2, R3, R4, R5, R6, R7, R8, X, Y and X are as defined herein) which are useful as modulators of chemokine receptor activity. In particular, these compounds are useful as modulators of chemokine receptors and more specifically as a modulator of the CCR2 and/or CCR5 receptor. The compounds and compositions of the invention may bind to chemokine receptors, e.g., the CCR2 and/or CCR5 chemokine receptors, and are useful for treating diseases associated with chemokine, e.g., CCR2 and/or CCR5, activity, such as atherosclerosis, restenosis, lupus, organ transplant rejection and rheumatoid arthritis.

WO 2004/050024 A2

European patent (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE, IT, LU, MC, NL, PT, RO, SE, SI, SK, TR), OAPI patent (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

For two-letter codes and other abbreviations, refer to the "Guidance Notes on Codes and Abbreviations" appearing at the beginning of each regular issue of the PCT Gazette.

Published:

— *without international search report and to be republished upon receipt of that report*

15

TRATADO DE COOPERACION DE PATENTES
PCT
REPORTE DE EXAMEN PRELIMINAR INTERNACIONAL

(PCT Artículo 36 y Regla 70)

Registro de referencia del solicitante o agente CC-0001 PCT	PARA FUTURAS ACCIONES	Ver Notificación o Transmisión del Reporte de Examen Preliminar Internacional (Formato PCT/IPEA/416)

Solicitud Internacional No.	Fecha de registro internacional (día/mes/año)	Fecha de prioridad (día/mes/año)
PCT/US03/37946	26 de noviembre 2003 (26.11.2003)	27 de noviembre de 2002 (27.11.2002)

Clasificación Internacional de Patentes (IPC) o clasificación nacional e IPC

IPC(7): C07D 207/14 y US CL.:548/556

Solicitante

INCYTE CORPORATION

1. Este informe de examen preliminar internacional ha sido preparado por esta Autoridad Examinadora Preliminar Internacional y se transmite al solicitante de conformidad con el Artículo 36.

2. Este REPORTE consta de un total de 4 páginas, incluyendo la carátula.

☐ Este reporte también está acompañado de ANEXOS, es decir, páginas de descripción, reivindicaciones y/o dibujos que han sido modificados y son la base de este informe y/o páginas que contienen rectificaciones hechas ante esta Autoridad (ver Regla 70.16 y la Sección 607 de las Instrucciones Administrativas de conformidad con el PCT).

Estos anexos constan de un total de _____ páginas.

3. Este informe contiene indicaciones relacionadas con los siguientes ítems:

- I ☒ Bases del Reporte
- II ☐ Prioridad
- III ☒ No establecimiento de opinión respecto a novedad, nivel inventivo y aplicabilidad Industrial.
- IV ☐ Falta de unidad de invención
- V ☒ Afirmación razonada de conformidad con el Artículo 35(2) con respecto a novedad, nivel inventivo o aplicabilidad industrial; citaciones y explicaciones que sustentan dicha afirmación.
- VI ☐ Ciertos documentos citados
- VII ☐ Ciertos defectos en la solicitud internacional
- VIII ☐ Ciertas observaciones sobre la solicitud internacional

Fecha de presentación de la demanda	Fecha de terminación de este reporte
24 de junio 2004 (24.06.2004)	13 de abril 2005 (13.04.2005)
Nombre y dirección de IPEA/US Mail Stop PCT, Attn O'NA/US Comisionado para patentes P.O Box 1450 Alexandria, Virginia 22313-1450 Facsimile No. (703)305-3230	Funcionario autorizado Rebecca L. Anderson Teléfono No.(571) 272-1600

Forma PCT/IPEA/409 (carátula) (Julio 1998)

REPORTE DE EXAMEN PRELIMINAR INTERNACIONAL

Solicitud internacional 16
No.PCT/US03/37946

I. Bases del reporte

1. Respecto a los elementos de la solicitud internacional:*

☒ la solicitud internacional según se presentó originalmente

☒ la descripción:

Páginas 1-180 , según se presentaron originalmente

Páginas NINGUNA , presentadas con la demanda

Páginas NINGUNA , presentadas con la carta de _____

☒ las reivindicaciones:

Páginas 171-218 , según se presentaron originalmente

Páginas NINGUNA , según se enmendaron (junto con cualquier declaración) de conformidad con el artículo 19

Páginas NINGUNA , presentadas con la demanda

Páginas NINGUNA , presentadas con la carta de _____

☐ los dibujos:

Páginas NINGUA , según se presentaron originalmente

Páginas NINGUNA , presentadas con la demanda

Páginas NINGUNA , presentadas con la carta de _____

☐ la secuencia que enumera parte de la especificación:

Páginas NINGUNA , según se presentaron originalmente

Páginas NINGUNA , presentadas con la demanda

Páginas NINGUNA , presentadas con la carta de _____

2. Respecto al idioma, todos los elementos marcados anteriormente estuvieron disponibles o fueron suministrados a esta Autoridad en el idioma en el cual la solicitud internacional fue presentada, a menos que se indique lo contrario bajo este ítem.

Estos elementos estuvieron disponibles o fueron suministrados a esta Autoridad en el idioma, el cual es:

☐ el idioma de una traducción suministrada para una búsqueda internacional (según la Regla 23.1 (b)).

☐ el idioma de una publicación de la solicitud internacional (según la Regla 48.3 (b)).

☐ el idioma de la traducción suministrada para el examen preliminar internacional (según las Reglas 55.2 y/o 55.3).

3. Respecto al nucleótido y/o secuencia amino ácida revelado en la solicitud internacional, se llevó a cabo el examen preliminar internacional según el listado de secuencia:

☐ contenido en la solicitud internacional en forma escrita.

☐ registrado junto con la solicitud internacional en forma legible por computador.

☐ proporcionado subsiguientemente a esta Autoridad en forma escrita.

☐ proporcionado subsiguientemente a esta Autoridad en forma legible por computador.

☐ Se ha proporcionado la afirmación respecto a la cual el listado de secuencia escrito proporcionado subsiguientemente no va más allá de la revelación en la solicitud internacional según se presentó.

☐ Se ha proporcionado la afirmación respecto a la cual la información presentada en forma legible por computador es idéntica al listado de secuencia escrita.

4. ☐ Las modificaciones han resultado en la cancelación de:

☐ la descripción, páginas NINGUNA

☐ las reivindicaciones, Nos. NINGUNA

☐ los dibujos, páginas/fig- NINGUNA

5. ☐ Este reporte ha sido establecido como si (algunas) de las modificaciones no se hubiesen hecho, ya que se ha considerado que van más allá de la revelación según se presentó, como se indicó en Casilla Suplementaria (Regla 70.2 (c)):

* *Las páginas de remplazo que se han proporcionado a la Oficina que recibe en respuesta a una invitación según el Artículo 14 a las que se hace referencia en este reporte como "registradas originalmente" y se anexan a este reporte ya que no contienen enmiendas (Norma 70.16 y 70.17).*

** Cualquier página de remplazo que contenga dichas enmiendas debe hacerse referencia bajo el ítem I y anexarse a este reporte.

REPORTE DE EXAMEN PRELIMINAR INTERNACIONAL

Solicitud Internacional No. PCT/US03/37946

III. No-establecimiento de opinión respecto a la novedad, nivel inventivo y aplicabilidad industrial

1. Las preguntas como quiera que la invención reivindicada parezca ser novedosa, para comprender un nivel inventivo (para no ser obvio), o para ser aplicable industrialmente no se han examinado en relación con:

☐ toda la solicitud internacional.

☒ las reivindicaciones Nos. 1-6 y 8-11

Porque:

☐ dicha solicitud internacional, o dichas reivindicación No. se relaciona con el siguiente asunto/materia que no requiere examen preliminar Internacional (especificar):

☐ la descripción, reivindicaciones o dibujos (indican elementos particulares a continuación) o dichas reivindicaciones Nos. Son tan imprecisas que no pudo formarse una opinión significativa (especifique):

☐ las reivindicaciones o dichas reivindicaciones Nos. están sustentadas tan inadecuadamente por la descripción que no pudo formarse una opinión significativa.

☒ no se ha establecido un informe de búsqueda internacional para dichas reivindicaciones Nos. 1-6 Y 8-11

2. Un examen internacional significativo no puede llevarse a cabo debido a la falla del nucleótido y/o listado de secuencia amino ácida para cumplir con el estándar preparado en el Anexo C de las Instrucciones Administrativas:

☐ el formulario escrito no ha sido proporcionado o no cumple con el estándar.

☐ la forma legible por computador no ha sido proporcionado o no cumple con el estándar.

REPORTE DE EXAMEN PRELIMINAR INTERNACIONAL	Solicitud internacional No. PCT/US03/37946

V. Afirmación razonada bajo el Articulo 35(2) respecto a novedad, nivel inventivo o aplicabilidad industrial; citaciones y explicaciones que sustentan dicha afirmación

1. Afirmación

Novedad (N)	Reivindicaciones	7	SI
	Reivindicaciones	NINGUNA	NO
Nivel inventivo (IS)	Reivindicaciones	7	SI
	Reivindicaciones	NINGUNA	NO
Aplicabilidad industrial (IA)	Reivindicaciones	7	SI
	Reivindicaciones	NINGUNA	NO

2. citas y explicaciones (Regla 70.7)

2. CITAS Y EXPLICACIONES

La reivindicación 7 cumple el criterio establecido en el PCT Artículo 33(2)-(3) porque la técnica anterior no muestra o apenas sugiere N-(2{[(3S,4S)-1-ciclohexil-4-hidroxipirrolidina-3-il)amino}-2-oxoetil)-3-(trifluorometil)benzamida,N-(2-{[(3S,4S)-4-(But-2-yn-1-iloxi)-1-ciclohexilpirrolidina-3-il)amino)-2-oxoetil)3-(trifluorometil)benzamida o N-(2-{[(2-3S,4S)-4-(benziloxi)-1-cilohexilpirrolidina-3-il[amino]-2-oxoetil)-3-(trifluorometil)benzamida

La reivindicación 7 cumple con lo establecido en el PCT Artículo 33(4) y por lo tanto tiene aplicabilidad industrial porque el objeto reivindicado puede hacerse o usarse en la industria.

PATENT COOPERATION TREATY

PCT

INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINATION REPORT

(PCT Article 36 and Rule 70)

Applicant's or agent's file reference	FOR FURTHER ACTION	See Notification of Transmittal of International Preliminary Examination Report (Form PCT/IPEA/416)
CC-0001 PCT		
International application No.	International filing date (day/month/year)	Priority date (day/month/year)
PCT/US03/37946	26 November 2003 (26.11.2003)	27 November 2002 (27.11.2002)
International Patent Classification (IPC) or national classification and IPC		
IPC(7): C07D 207/14 and US CL: 548/556		
Applicant		
INCYTE CORPORATION		

1. This international preliminary examination report has been prepared by this International Preliminary Examining Authority and is transmitted to the applicant according to Article 36.

2. This REPORT consists of a total of 4 sheets, including this cover sheet.

   ☐ This report is also accompanied by ANNEXES, i.e., sheets of the description, claims and/or drawings which have been amended and are the basis for this report and/or sheets containing rectifications made before this Authority (see Rule 70.16 and Section 607 of the Administrative Instructions under the PCT).

   These annexes consist of a total of ___ sheets.

3. This report contains indications relating to the following items:

   - I ☒ Basis of the report
   - II ☐ Priority
   - III ☒ Non-establishment of report with regard to novelty, inventive step and industrial applicability
   - IV ☐ Lack of unity of invention
   - V ☒ Reasoned statement under Article 35(2) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement
   - VI ☐ Certain documents cited
   - VII ☐ Certain defects in the international application
   - VIII ☐ Certain observations on the international application

Date of submission of the demand	Date of completion of this report
24 June 2004 (24.06.2004)	13 April 2005 (13.04.2005)
Name and mailing address of the IPEA/US Mail Stop PCT, Attn: IPEA/US Commissioner for Patents P.O. Box 1450 Alexandria, Virginia 22313-1450 Facsimile No. (703) 305-3230	Authorized officer Rebecca L. Anderson Telephone No. (571) 272-1600

Form PCT/IPEA/409 (cover sheet)(July 1998)

INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINATION REPORT

International application No.
PCT/US03/37946

I. Basis of the report

1. With regard to the elements of the international application:*

- [x] the international application as originally filed.
- [x] the description:
  - pages 1-130 as originally filed
  - pages NONE, filed with the demand
  - pages NONE, filed with the letter of _____.
- [x] the claims:
  - pages 171-218 as originally filed
  - pages NONE, as amended (together with any statement) under Article 19
  - pages NONE, filed with the demand
  - pages NONE, filed with the letter of _____.
- [ ] the drawings:
  - pages NONE, as originally filed
  - pages NONE, filed with the demand
  - pages NONE, filed with the letter of _____.
- [ ] the sequence listing part of the description:
  - pages NONE, as originally filed
  - pages NONE, filed with the demand
  - pages NONE, filed with the letter of _____.

2. With regard to the language, all the elements marked above were available or furnished to this Authority in the language in which the international application was filed, unless otherwise indicated under this item.
These elements were available or furnished to this Authority in the following language _____ which is:

- [ ] the language of a translation furnished for the purposes of international search (under Rule23.1(b)).
- [ ] the language of publication of the international application (under Rule 48.3(b)).
- [ ] the language of the translation furnished for the purposes of international preliminary examination(under Rules 55.2 and/or 55.3).

3. With regard to any nucleotide and/or amino acid sequence disclosed in the international application, the international preliminary examination was carried out on the basis of the sequence listing:

- [ ] contained in the international application in printed form.
- [ ] filed together with the international application in computer readable form.
- [ ] furnished subsequently to this Authority in written form.
- [ ] furnished subsequently to this Authority in computer readable form.
- [ ] The statement that the subsequently furnished written sequence listing does not go beyond the disclosure in the international application as filed has been furnished.
- [ ] The statement that the information recorded in computer readable form is identical to the written sequence listing has been furnished.

4. [ ] The amendments have resulted in the cancellation of:

- [ ] the description, pages NONE
- [ ] the claims, Nos. NONE
- [ ] the drawings, sheet/fig NONE

5. [ ] This report has been established as if (some of) the amendments had not been made, since they have been considered to go beyond the disclosure as filed, as indicated in the Supplemental Box (Rule 70.2(c)).**

* *Replacement sheets which have been furnished to the receiving Office in response to an invitation under Article 14 are referred to in this report as "originally filed" and are not annexed to this report since they do not contain amendments (Rules 70.16 and 70.17).*
** *Any replacement sheet containing such amendments must be referred to under item 1 and annexed to this report.*

III. Non-establishment of opinion with regard to novelty, inventive step and industrial applicability

1. The question whether the claimed invention appears to be novel, to involve an inventive step (to be non-obvious), or to be industrially applicable have not been and will not be examined in respect of:

☐ the entire international application,

☒ claims Nos. 1-6 and 8-11

because:

☐ the said international application, or the said claim Nos. ____ relate to the following subject matter which does not require international preliminary examination *(specify)*:

☐ the description, claims or drawings *(indicate particular elements below)* or said claims Nos. ____ are so unclear that no meaningful opinion could be formed *(specify)*:

☐ the claims, or said claims Nos. ____ are so inadequately supported by the description that no meaningful opinion could be formed.

☒ no international search report has been established for said claims Nos. 1-6 and 8-11

2. A meaningful international preliminary examination cannot be carried out due to the failure of the nucleotide and/or amino acid sequence listing to comply with the standard provided for in Annex C of the Administrative Instructions:

☐ the written form has not been furnished or does not comply with the standard.

☐ the computer readable form has not been furnished or does not comply with the standard.

INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINATION REPORT

International application No.
PCT/US03/37946

V. Reasoned statement under Rule 66.2(a)(ii) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement

1. STATEMENT

Novelty (N)	Claims 7	YES
	Claims NONE	NO
Inventive Step (IS)	Claims 7	YES
	Claims NONE	NO
Industrial Applicability (IA)	Claims 7	YES
	Claims NONE	NO

2. CITATIONS AND EXPLANATIONS

Claim 7 meets the criteria set out in PCT Article 33(2)-(3), because the prior art does not teach or fairly suggest N-(2-{[(3S,4S)-1-Cyclohexyl-4-hydroxypyrrolidin-3-yl]amino}-2-oxoethyl)-3-(trifluoromethyl)benzamide, N-(2-{[(3S,4S)-4-(But-2-yn-1-yloxy)-1-cyclohexylpyrrolidin-3-yl]amino}-2-oxoethyl)-3-(trifluoromethyl)benzamide or N-(2-{[(3S,4S)-4-(Benzyloxy)-1-cyclohexylpyrrolidin-3-yl]amino}-2-oxoethyl)-3-(trifluoromethyl)benzamide.

Claim 7 meets the criteria set out in PCT Article 33(4), and thus has industrial applicability because the subject matter claimed can be made or used in industry.

DERIVAD S DE 3-AMINOPIRR LIDINA COMO MODULADORES DE RECEPTORES DE QUIMOCINA

RESUMEN,OBJETO Y FINALIDAD DE LA INVENCIÓN

La presente invención se refiere a derivados de 3-aminopirrolidina de la fórmula I, (en donde R_1, R_2, R_3, R_4, R_5, R_6, R_7, R_8, X, Y y Z son como se definen en este documento), los cuales son empleados como moduladores de la actividad del receptor de quimocina. En particular, estos compuestos son empleados como moduladores de los receptores de quimocina y más específicamente, como moduladores del receptor CCR2 y/o CCR5. Los compuestos y composiciones de la invención pueden unirse a receptores de quimocinas, por ejemplo, los receptores de quimocina CCR2 y/o CCR5, y son útiles para tratar enfermedades asociadas con la quimocina, por ejemplo, actividad CCR2 y/ CCR5, tal como aterosclerosis, restenosis, lupus, rechazo al transplante y artritis reumatoide.

DERIVADOS DE 3-AMINOPIRROLIDINA COMO MODULADORES DE RECEPTORES DE QUIMOCINA

CAMPO DE LA INVENCIÓN

La presente invención se dirige a moduladores del receptor de quimocina, por ejemplo, antagonistas y su uso como agentes medicinales. La presente invención además se refiere a nuevos compuestos y métodos médicos de tratamiento de inflamaciones, y otros trastornos especialmente aquellos asociados con acumulación de linfocito o monocito tal como artritis reumatoide, lupus, injerto contra enfermedades hospedadoras y/o rechazo de transplantes. Más particularmente, la presente invención se refiere a derivados de 3-aminopirrolidina y su uso como moduladores de receptores de quimocina.

Más específicamente, la invención actual se refiere a nuevos compuestos bioactivos inmunomoduladores y antiinflamatorios y composiciones farmacéuticas de los mismos que actúan vía antagonismo del receptor CCR2, (también conocido como el receptor MCP-1), y por lo tanto, conducen a la inhibición de la Proteína-1 Quimioatrayente de Monocitos (MCP-1). Los nuevos compuestos son derivados de 3-aminopirrolidina. La invención además se refiere a nuevos compuestos para uso en las composiciones, a procesos para su preparación, a intermediarios usados en su preparación y a su

uso como agentes terapéuticos.

Los moduladores/antagonistas del receptor de quimocina de la invención pueden ser efectivos como agentes terapéuticos y/o agentes preventivos para enfermedades tales como ateroesclerosis, asma, fibrosis pulmonar, miocarditis, colitis ulcerativa, psoriasis, asma, colitis ulcerativa, nevritis (nefropatía), esclerosis múltiple, lupus, lupus eritematoso sistémico, hepatitis, pancreatitis, sarcoidosis, transplante de órganos, enfermedad de Crohn, endometrosis, insuficiencia cardiaca congestiva, meningitis viral, infarto cerebral, neuropatía, enfermedad de Kawasaki, y sepsis en el cual la infiltración de tejido de leucocitos en sangre, tal como monocitos y linfocitos, juegan un papel principal en la iniciación, progreso o mantenimiento de la enfermedad.

La presente invención también proporciona compuestos bioactivos inmunomoduladores y composiciones farmacéuticas de los mismos que actúan vía antagonismo del receptor CCR5.

ANTECEDENTES DE LA INVENCIÓN

La migración y transporte de leucocitos de vasos sanguíneos en tejidos enfermos parece ser un componente crítico para la iniciación de respuestas inflamatorias que luchan contra la enfermedad normal. El proceso, también conocido como regeneración de leucocito, también se refiere

al ataque y progreso de la inflamación que amenaza la vida, así como enfermedades autoinmune debilitantes. La patología resultante de estas enfermedades deriva del ataque de las defensas del sistema inmune del cuerpo con tejido normal. Por consiguiente, prevenir y bloquear los refuerzos de leucocitos a tejidos objetivo en enfermedades inflamatorias y autoinmunes, podría ser un procedimiento altamente efectivo a la intervención terapéutica.

Las diferentes clases de células de leucocito que están involucradas en respuestas inmunes celulares incluyen monocitos, linfocitos, neutrófilos, eosinófilos y basófilos. En muchos casos, los linfocitos son la clase de leucocitos que inicia, coordina y mantiene respuestas inflamatorias crónicas, y así son generalmente la clase más importante de células para bloquear la entrada de sitios inflamatorios. Los linfocitos que atraen monocitos al sitio de tejido, los cuales, colectivamente con los linfocitos, son responsables de la mayoría del daño de tejidos actuales que se origina en el tejido inflamatorio. La infiltración de linfocitos y/o monocitos se conoce por conducir a un amplio rango de enfermedades autoinmunes crónicas, y también el rechazo de transplante de órgano. Estas enfermedades incluyen, pero no se limitan a, artritis reumatoide, dermatitis de contacto crónica, enfermedad infamatoria del intestino, lupus, lupus eritematoso sistémico, esclerosis múltiple, ateroesclerosis,

psoriasis, sarcoidosis, fibrosis pulmonar idiopática, dermatomiosis, penfigoide de la piel y enfermedades relacionadas, (por ejemplo, pemphigus vulgaris, p. foliacious, p. eythematosis), glomerulonefritidos, vasculitidos, hepatitis, diabetes, rechazo al transplante alogénico y enfermedades hospedadoras contra injerto.

El proceso, por el cual los leucocitos dejan el torrente sanguíneo y acumulan en el sitio inflamatorio, e inician una enfermedad, tiene al menos tres etapas las cuales se han descrito como (1) enrollar, (2) activación/adhesión firme y (3) migración transendotelial [Springer, T.A., Nature 346:425-433 (1990); Lawrence and Springer, Cell 65:859-873 (1991); Butcher, E.C., Cell 67:1033-1036 (1991)]. La segunda etapa es mediada en el nivel molecular por receptores quimioatrayentes. Los receptores quimioatrayentes en la superficie de leucocitos entonces se enlazan a citocinas quimioatrayente las cuales son secretadas por células en los sitios de lesión o infección. Los leucocitos activados que se enlazan al receptor, incrementan la adhesividad de las moléculas de adhesión que median la migración transendotelial, y promueven la migración directa de promotores de células hacía la fuente de la citocina quimioatrayente.

Las citocinas quimioatrayentes (factores de activació/quimioatrayentes de leucocito) también conocidas

como quimocinas, también conocidas como intercrinas y citocinas SIS son un grupo de factores de polipéptido inflamatorio/inmunomodulatorio, de peso molecular 6-15 Dka, que son liberados por una amplia variedad de células tales como macrófagos, monocitos, eosinófilos, neutrófilos, fibroblastos, células endoteliales vasculares, células del músculo liso y células de mastocitos, en sitios inflamatorios (revisado en Luster, New Eng. J Med., 338, 436-445 (1998) r Rollins, Blood, 90, 909-928 (1997)). También, quimocinas se han descrito en Oppenheim, J. J. et al., Annus. Rev. Immunol., 9:617-648 (1991); Shall and Baon, Curr. Opin. Immunol., 6:865-873 (1994); Baggiolini, M., et al., y Adv. Immunol., 55:97-179 (1994). Las quimocinas tienen la capacidad para estimular la migración celular dirigida, un proceso conocido como quimiotaxis. Cada quimocina contiene cuatro residuos de cisteína (C) y dos enlaces de disulfuro interno. Las quimocinas pueden ser agrupadas en dos subfamilias, basadas en sí los dos residuos de cisteína terminal amino son inmediatamente adyacentes (familia CC) o separados por un aminoácido (familia CXC). Estas diferencias se ponen en correlación con la organización de las dos subfamilias en agrupamientos del gen separado. Dentro de cada agrupamiento del gen, las quimocinas típicamente muestran semejanzas de secuencia entre 26 a 60%. Las quimocinas CXC, tales como interleucina-8 (IL-8), proteína-2 que activa el

neutrófilo (NAP-2) y la proteína que activa la estimulación del crecimiento del melanoma (MGSA), son principalmente quimiotácticas para neutrofilos y linfocitos T, considerando que las quimocinas CC, tales como RANTES, MIP-1α, MIP-1β, las proteínas quimiotácticas del monocito (MCP-1, MCO-2, MCP-3, MCP-4 y MCP-5) y las eotaxinas (-1 y -2) son quimiotácticas para, entre otros tipos de células, macrófagos, linfocitos T, eosinófilos, células dendríticas y basófilos. También existen las quimocinas limfotactina-1, limfotactina-2 (ambas quimocinas C), y fractalcina (una quimocina CXXXC) que no caen en cualquiera de las principales subfamilias de quimocina.

La MCP-1 (también conocida como MCAF (abreviaciones para macrófagos quimiotácticos y factor de activación) o JE) es una quimocina CC producida por monocitos/macrófagos, células del músculo liso, fibroblastos y células endoteliales vasculares y que causan migración celular y adhesión 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, 1989, 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 la memoria (véase por ejemplo Carr, M. W., et

al., Proc, Natl. Acad. Sci. USA, 1994, 91, 3652), linfocitos T (véase por ejemplo Leotscher, 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 mediada por basófilo (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, se ha reportado alta expresión de MCP-1 en enfermadeades donde la acumulación de monocito/macrófago y/o células T se considera ser importante en la iniciación o progreso de enfermedades, tal como ateroesclerosis (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, T., et al., Arthritis Rheum., 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., at 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 (véase por ejemplo Sugiyama, Y., et al., Internal Medicine, 1997, 36, 856), asma (véase por ejemplo Karina, M., et al., J. Invest. Allergol. Clin. Immunol., 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 (véase por ejemplo McManus, C., et al., J. Neuroimmunol., 1998, 86, 20), psoriasis (véase por ejemplo Gillitzer, R., et al., J. Invest. Dermatol., 1993, 101, 127), enfermedad del intestino inflamatorio (véase por ejemplo Grimm, M. C., et al., J. Leukoc. Biol., 1996, 59, 804; Reinecker, H. C., et al., Gastroenterology, 1995, 106, 40), miocarditis (véase 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, P., et al., Circulation, 1998, 97, 1136), enfermedad hepática crónica (véase por ejemplo Marra, F., et al., Am. J. Pathol., 1998, 152, 423), meningitis viral (véase por ejemplo Lahrtz, F., et al., Eur. J. Immunol., 1997, 27, 2484), enfermedad de Kawasaki (véase por ejemplo Wong, M.; et al., J. Rheumatol., 1997, 24, 1179) y sepsis (véase por ejemplo Salkowski, C. A.; et al., Infect. Immun., 1998, 66,

3569). Además, se ha reportado el anticuerpo anti-MCP-1 por mostrar un efecto inhibitorio o un efecto terapéutico en modelos animales de artritis reumatoide (véase por ejemplo Schimmer, R. C., et al., J. Immunol., 1998, 160, 1466; Schrier, D. J., J. Leukoc. Biol., 1998, 63, 359; Ogata, H., et al., J. Pathol., 1997, 182, 106), 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), ateroesclerosis (véase por ejemplo Guzman, L. A., et al., Circulation, 1993, 88 (suppl.), I-371), hipersensibilidad de tipo retardada (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. Obstet. Gynecol., 1998, 179, 438). También se ha reportado un antagonista de péptido de MCP-1, MCP-1(9-76) por inhibir la artritis en un modelo de ratón (véase Gong, J. -H., J. Exp., 4ed., 1997, 186, 131), así como estudios en ratones deficientes en MCP-1 los cuales muestran que la MCP-1 es esencial para el refuerzo de monocitos in vivo (véase Lu, B., et al., J. Exp. Med., 1998, 187, 601; Gu, L., et al., Moll.

Cell, 1998, 2, 275).

La literatura publicada indica que las quimocinas tales como MCP-1 y MIP-1α atraen monocitos y lonfocitos a sitios de la enfermedad y median su activación y de este modo son considerados para estar íntimamente involucrados en la iniciación, progreso y mantenimiento de enfermedades que involucran profundamente monocitos y linfocitos, tales como esclerosis, restenosis, artritis reumatoide, psoriasis, asma, colitis ulcerativa, nefritis (nefropatía), esclerosis múltiple, fibrosis pulmonar, miocarditis, hepatitis, pancreatitis, carcoidosis, 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; Loyd, C., et al., Curr. Opin. Nefrol, 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 quimocinas enlazadas a receptores de superficie celular específicos, pertenecen a la familia de siete proteínas de dominio de la transmembrana acopladas a la proteína G (revisado en Horuk, Trends Pharm. Sci., 15, 159-165 (1994)) las cuales son llamadas "receptores de quimocina". Enlazado sus ligandos cognato, los receptores de

quimocina tranducen una señal intracelular a través de la proteína G trimérica asociada, resultando en, entre otras respuestas, un rápido incremento en la concentración de calcio intracelular, cambios en la forma de la célula, expresión incrementada de moléculas de adhesión celular, desgranulación y promoción de la migración celular.

Se han clonado receptores que codifican al gen de quimocinas específicas, y ahora se conoce que estos receptores son siete receptores de la transmembrana acoplados a la proteína G presentes en varias poblaciones de leucocitos. En tanto, se han identificado al menos cinco receptores de quimocina CXC (CXCR1-CXCR5) y ocho receptores de quimocina CC (CCR1-CCR8). Por ejemplo IL-8 es un ligando para CXCR1 y CXCR2, MIP-1α es que para CCR1 y CCR5, y MCP-1 es que para CCR2A y CCR2B (por 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. Buophys. 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 reportado que la

inflamación del pulmón y la formación de granuroma son reprimidos en ratones con deficiencias en CCR1 (véase Gao, J. -L., et al., J. Exp. Med., 1997, 185, 1959; Gerard, C., et al., J. Clin. Invest., 1997, 100, 2022), y que el refuerzo de macrófagos y formación de lesión ateroesclerótica disminuye en ratones con deficiencias en 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).

En consecuencia, los fármacos los cuales inhiben el enlace de quimocinas tales como MCP-1 y/o MIP-1α para estos receptores, por ejemplo, agonistas receptores de quimocina, pueden ser usados como agentes farmacéuticos los cuales inhiben la acción de quimocinas tales como MCP-1 y/o MIP-1α en las células, pero la técnica anterior es silente con respecto a derivados de 3-aminopirrolidina que tienen tales efectos farmacéuticos. La identificación de compuestos que modulan la función de CCR2 y/o CCR5 representa un procedimiento de diseño de fármaco excelente para el desarrollo de agentes farmacológicos para el tratamiento de condiciones inflamatorias y enfermedades asociadas con activación CCR2 y/o CCR5, tal como artritis reumatoide, lupus y otras enfermedades inflamatorias. La presente invención proporciona una gran necesidad de creer en el campo de

moduladores del receptor de quimocina y antagonistas.

OBJETOS DE LA INVENCIÓN

Con el procedimiento en mente, es un objeto importante de la presente invención proporcionar agonistas del receptor de quimocina y moduladores del receptor de quimocina para tratar artritis reumatoide.

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

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

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

Otro objeto de la invención se refiere a compuestos y métodos médicos nuevos del tratamiento de inflamación.

Un objeto todavía adicional de la invención es proporcionar compuestos bioactivos inmoduladores y anti-inflamatorios nuevos y composiciones farmacéuticas de los mismos que actúan vía antagonismo del receptor CCR2.

Un objeto adicional de la invención es proporcionar derivados de 3-aminopirrolidina y su uso como moduladores de los receptores de quimocina.

Un objeto todavía adicional de la invención es

proporcionar derivados de 3-aminopirrolidina y su uso en el tratamiento y prevención de ateroesclerosis y restenosis.

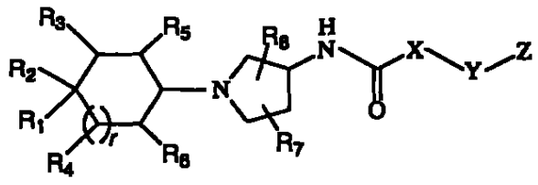
Un objeto adicional de la invención es proporcionar derivados de 3-aminopirrolidina y su uso como moduladores del receptor CCR5.

Otro objeto principal de la invención es proporcionar compuestos bioactivos de 3-aminopirrolidina y composiciones farmacéuticas de esta que actúan vía antagonisno del receptor CCR5.

Otros objetos y modalidades de la presente invención serán discutidos a continuación. Sin embargo, es importante notar que muchas modalidades adicionales de la presente invención no descritas en esta especificación pueden no obstante, caer dentro del espíritu y ámbito de la presente invención y/o las reivindicaciones.

SUMARIO DE LA INVENCIÓN

La presente invención proporciona, en su más amplia modalidad, compuestos que tienen la fórmula I:



I

sus enantiómeros, distereómeros, mezclas enentioméricas

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, en donde:

X se selecciona del grupo que consiste de arilo, arilo mono o poli sustituido, heteroarilo heterociclo, heteroarilo mono o poli sustituido, carbociclo, carbociclo mono o poli sustituido $(CR_9R_{10})n$ en donde $_n$ = 0-5;

Y es un enlace, o se selecciona del grupo que consiste de oxígeno, azufre, nitrógeno, enlace amida, enlace tioamida, sulfonamida, cetona, -COHH-, CHO-alquilo-, oxima o una urea;

Z se selecciona del grupo que consiste de carbociclo, un arilo, heterociclo o un heteroarilo con sustituyentes R_{11} de 0-3, en donde R_{11} se selecciona independientemente del grupo que consiste de: halógeno, alquilo, alquenilo, alquinilo, alcoxi, alcoxialquilo, alquiltioalquilo, tioalquilo, mono-, di- o trihaloalquilo, mono-, di- o trihaloalcoxi, nitro, amino, amino mono- o di-sustituido, aminoalquilo mono- o di-sustituido, carboxilo, carboxilo esterificado, carboxamido, carboxamido mono- o di-sulfonamida, sulfonamida mono- o di-sustituida, alquilcarbonilo, alquilsulfonilo cíclico, arilsulfonilo, heteroarilsulfonilo, alquilcarbonilo, alquilcarbonilo cíclico, arilcarbonilo, heteroarilcarbonilo, tiocarboxamido, ciano y

arilo R_{11a} o heteroarilo R_{11a} en donde R_{11a} es H, halógeno, OH, amino, amino mono- o di-sustituido, mono-, di- o tri-haloalquilo, alcoxi, mono-, di- o trihaloalcoxi, carboxamida, sulfonamida, carbamato, urea o ciano;

R_1 se selecciona independientemente del grupo que consiste de: un carbociclo, heterociclo, arilo, heteroarilo, arilalquilo, heteroarilalquilo, arilalquenilo, heteroarilalquenilo, arilalquinilo, heteroariloxialquinilo, arilaminocarbonilo, heteroarilaminocarbonilo, arilcarboxamido, heteroaril-carboxamido, arilureido, heteroarilureido, ariloxi, heteroariloxi, arilalcoxi, heteroarilalcoxi, arilamino o heteroarilamino y en donde dicho grupos carbociclo, heterociclo, arilo, arilalquilo, heteroarilo o heteroarilalquilo pueden ser sustituidos con sustituyentes R_{1a} de 0-3, en donde R_{1a} se selecciona independientemente del grupo que consiste de: halógeno, alquilo, alquenilo, alquinilo, alcoxi, alcoxialquilo, alquiltioalquilo, hidroxialquilo, mono-, di o tri-haloalquilo, mono-, di- o trihalo-alcoxi, nitro, amino, amino mono- o di-sustituido, aminoalquilo mono- o di-sustituido, aminocarbonilo, aminocarbonilo mono- o di-sustituido, aminocarbonilo cíclico, aminosulfonilo, aminosulfonilo mono- o di-sustituido, alquilcarbonilo, alquilcarbonilo cíclico, arilcarbonilo, hetero-arilcarbonilo, alquilsulfonilo, alquilsulfonilo cíclico, arilsulfonilo, heteroarilsulfonilo, ácido

carboxílico, ácido carboxílico esterificado, alquilcarbonilamino, alquilcarbonilamino cíclico, aril-carbonilamino, heteroarilcarbonilamino, ciano, arilalquilo, heteroarilalquilo, ariloxialquilo, heteroarilalquilo, ariltioalquilo, heteroariltioalquilo, carbamato, carbamato mono- o di-sustituido, arilo R_{1b} o heteroarilo R_{1b} en 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, sulfanamida, carbamato, urea o ciano;

R_2 se selecciona independientemente del grupo que consiste de: H, amino, amino mono- o di-sustituido, carboxilo, carboxilo esterificado, carboxamida, carboxamida N-monosustituida y carboxamida N,N-disustituida, ciano, alquilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, cicloalquenilo, alcoxi, tioalquilo, mono-, di- o trihaloalquilo, halógeno, arilo o heteroarilo;

opcionalmente R_1 y R_2 puede ser enlazado a cada otro para formar un espirociclo;

R_3, R_4, R_5 y R_6 se seleccionan independientemente del grupo que consiste de: H, amino, OH, alquilo, haloalquilo, dihaloalquilo, trihaloalquilo, alquenilo, alquinilo, arilo, heteroarilo, arilalquilo, heteroarilalquilo, alcoxi y tioalquilo,

opcionalmente R_1 y R_3 pueden ser ciclizados para formar un carbociclo o heterociclo que tienen sustituyentes R_a de 0-3, en donde R_a se selecciona del grupo que consiste de halógeno, alquilo, alcoxi, tioalquilo, mono-, di- o trihaloalquilo, mono-, di- o trihaloalcoxi, nitro, amino, carboxilo, carboxilo esterificado, carboxamido, tiocarboxamido, ciano, arilo mono, disustituido o polisustituido y heterociclo opcionalmente que contiene R_b de 0-3 en donde R_b se selecciona del grupo que consiste de 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 R_4 ó R^5 y R_6 se ciclizan para formar un sistema bicíclico puenteado que tiene un puente de etileno;

opcionalmente R_3 y R_6 son ciclizados para formar un sistema bicíclico puenteado que tiene un grupo metileno o un grupo etileno o un heteroátomo seleccionado del grupo que consiste de N, O y S;

R_7 y R_8 son seleccionado independientemente del grupo que consiste de hidrógeno, alquilo C_1-C_8, opcionalmente alquilo C_1-C_8 puede ser interrumpido por oxígeno o azufre; alcoxi, mono-, di- o trihaloalquilo, mono-, di- o trihaloalcoxi, alcoxialquilo, ariloxi, heteroariloxi, arilalcoxi, heteroarilalcoxi, ariloxialquilo,

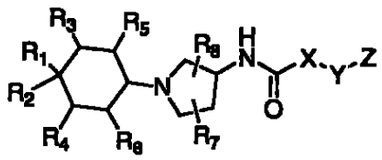
heteroariloxialquilo, arilalcoxialquilo o heteroarilalcoxialquilo;

opcionalmente R_7 y R_8 pueden ser ciclizados para formar un espirocarbociclo o espiroheterociclo;

R_9 y R_{10} se seleccionan independientemente del grupo que consiste de H, OH, amino, alcoxi, amino mono- o disustituido, alquilo, alquenilo, alquinilo, arilo, arilalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo un carbociclo, o un heterociclo;

Opcionalmente R_9 y R_{10} pueden ser ciclizados para formar un carbociclo o heterociclo; y $r = 0\text{-}3$.

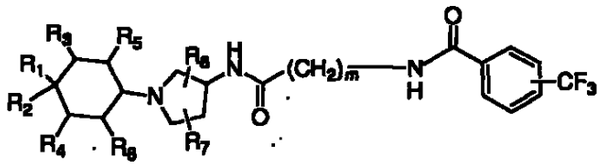
La presente invención también proporciona compuestos de fórmula II:



II

en donde X, Y, Z y R_1, R_2, R_3, R_4, R_5, R_6, R_7 y R_8 se describen en detalle completo a continuación con respecto a la descripción de las modalidades preferidas; por motivos de sumario, es suficiente decir que cada uno de los grupos sustituyentes se define como una subserie más preferida del grupo sustituyente correspondiente como se define para los compuestos de fórmula I.

La invención actual también se dirige a un compuesto de la fórmula III:



III

en donde R_1, R_2, R_3, R_4, R_5, R_6, R_7 y R_8 y *m* son como se describe en detalle completo a continuación con respecto a la descripción de las modalidades preferidas; por motivos de sumario, es suficiente decir que cada uno de los grupos sustituyentes se define como una subserie más preferida del grupo sustituyente correspondiente como se define para los compuestos de fórmula I.

La invención actual también se refiere a composiciones farmacéuticas las cuales comprenden compuestos anti-inflamatorios y/o inmunomoduladores de fórmula I, II y III como se muestra anteriormente, que actúan vía antagonismo del receptor CCR2, (también conocido como el receptor MCP-1), por lo tanto inhiben la Proteína-1 Quimioatrayente de Monocito (MCP-1).

La invención actual es también dirigida a composiciones farmacéuticas las cuales comprende compuestos anti-inflamatorios y/o inmunomoduladores de fórmula I, II y III como se muestra anteriormente, que actúan vía antagonismo del receptor CCR5 (también conocido como el receptor MCP-1),

por lo tanto inhiben la Proteína-1 Quimioatrayente de Monocito (MCP-1).

La presente invención también se dirige a compuestos de fórmula I, II y III los cuales son moduladores de la función del receptor de quimocina CCR2 y son usados en la prevención o tratamiento de condiciones y enfermedades inflamatorias tales como artritis reumatoide, enfermedades alérgicas, psoriasis, dermatitis atópica, lupus y asma.

La presente invención también describe compuestos de fórmula I, II y III los cuales son moduladores de la función del receptor de quimocina CCR5 y sus usos en la prevención o tratamiento de condiciones o enfermedades inflamatorias tales como artritis reumatoide, enfermedades alergicas, psoriasis, dermatitis etópica, lupus y asma.

La invención además se refiere a un método para modulación de la actividad del receptor de quimocina en un mamífero que comprende la administración de una cantidad efectiva de un compuesto de la fórmula I o II o III.

La invención también proporciona composiciones farmacéuticas que comprende compuestos seleccionados del grupo de fórmula I, II y III y al uso de estos compuestos y composiciones en la prevención o tratamiento de enfermedades en las cuales se involucran los receptores de quimocina CCR2.

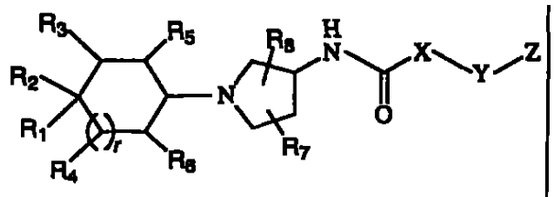
La invención además proporciona composiciones farmacéuticas que comprende compuestos seleccionados del

grupo de fórmula I, II y III y al uso de estos compuestos y composiciones en la prevención o tratamiento de enfermedades en las cuales se involucran los receptores de quimocina CCR5.

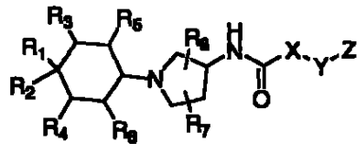
La invención adicionalmente proporciona un método para el tratamiento de inflamación, artritis reumatoide, lupus, lupus eritematoso sistémico, ateroesclerosis, restenosis, trastornos inmunes y rechazo a transplante en un mamífero en necesidad del mismo, que comprende administrar a tal mamífero una cantidad terapéuticamente efectiva de una composición farmacéutica que contiene un compuesto de conformidad a la fórmula I, II y III en mezcla con un excipiente, diluyente o portador farmacéuticamente aceptable.

DESCRIPCIÓN DE LAS MODALIDADES PREFERIDAS

La presente invención se dirige a compuestos que tienen la siguiente estructura química I y II:



I



II

sus enatiómeros, diastereómeros, mezclas enriquecidas enantioméricamente, mezclas racémicas del mismo, profármacos, formas cristalinas, formas no cristalinas, formas amorfas de los mismos, solvatos de los mismos, metabolitos de los mismos y sales farmacéuticamente aceptables, en donde:

X se selecciona del grupo que consiste de arilo, arilo mono o poli sustituido, heteroarilo heterociclo, heteroarilo mono o poli sustituidos, carbociclo, carbociclo mono o poli sustituido $(CR_9R_{10})_n$ en donde n = 0-5;

Y es un enlace, o se selecciona del grupo que consiste de oxígeno, azufre, nitrógeno, enlace amida, enlace tioamida, sulfonamida, cetona, -CHOH-, -CHO-alquilo, oxima o una urea;

Z se selecciona del grupo que consiste de carbociclo, un arilo, heterociclo o un heteroarilo con sustituyentes R_{11} de 0-3 en donde R_{11} se selecciona independientemente del grupo que consiste de: halógeno, alquilo, alquenilo, alquinilo, alcoxi, alcoxialquilo, alquiltioalquilo, tioalquilo, mono-, di o trihaloalquilo, mono-, di- o trihaloalcoxi, nitro, amino, amino mono- o di-sustituido, aminoalquilo mono- o di-sustituido, carboxilo, carboxilo esterificado, carboxamido, carboxamido mono- o di-sustituido, carbamato, carbamato mono- o di-sustituido, sulfonamida, sulfonamida mono- o di-sustituida, alquilcarbonilo, alquilsulfonilo cíclico, arilsulfonilo,

heteroarilsulfonilo, alquilcarbonilo, alquilcarbonilo cíclico, arilcarbonilo, heteroarilcarbonilo, tiocarboxamido, ciano y arilo-R_{11a} o heteroarilo-R_{11a} en donde R_{11a} es H, halógeno, OH, amino, amino mono- o di-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 que consiste de: un carbociclo, heterociclo, arilo, heteroarilo, arilalquil, heteroarilalquilo, arilalquenilo, heteroarilalquenilo, arilalquinilo, hetero-ariloxialquinilo, arilaminocarbonilo, heteroarilaminocarbonilo, arilcarboxamido, heteroaril-carboxamido, arilureido, heteroarilureido, ariloxi, heteroariloxi, arilalcoxi, heteroarilalcoxi, arilamino o heteroarilamino y en donde el dichos grupos carbociclo, heterociclo, arilo, arilalquilo, heteroarilo o heteroarilalquilo, pueden ser sustituidos con sustituyentes R_{1a} de 0-3 en donde R_{1a} se selecciona independientemente del grupo que consiste de: halógeno, alquilo, alquenilo, alquinilo, alcoxi, alcoxialquilo, alquiltioalquilo, hidroxialquilo, mono-, di- o tri-haloalquilo, mono-, di- o trihalo-alcoxi, nitro, amino, amino mono- o di-sustituido, aminoalquilo mono- o di-sustituido, aminocarbonilo, aminocarbonilo mono- o di-sustituido, aminocarbonilo cíclico, aminosulfonilo, aminosulfonilo mono- o di-sustituido, alquilcarbonilo, alquilcarbonilo cíclico,

arilcarbonilo, hetero-arilcarbonilo, alquilsulfonilo, alquilsulfonilo cíclico, arilsulfonilo, heteroarilsulfonilo, ácido carboxílico, ácido carboxílico esterificado, alquilcarbonilamino, alquilcarbonilamino cíclico, arilcarbonilamino, heteroarilcarbonilamino, ciano, arilalquilo, heteroarilalquilo, ariloxialquilo, heteroariloxialquilo, ariltioalquilo, heteroariltioalquilo, carbamato, carbamato mono- o di-sustituido, arilo-R_{1b} o heteroarilo-R_{1b} en donde R_{1b} es H, halógeno, OH, amino, amino mono- o di-sustituido, mono-, di- o tri-haloalquilo, alcoxi, mono-, di- o trihaloalcoxi, hidroxialquilo, alcoxialquilo, aminoalquilo, aminoalquilo mono- o di-sustituido, carboxamida, sulfonamide, carbamato, urea o ciano;

R_2 se selecciona independientemente del grupo que consiste de: H, amino, amino mono- o di-sustituido, OH, carboxilo, carboxilo esterificado, carboxamida, carboxamida N-monosustituida, y carboxamida N,N-disustituida, ciano, alquilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, cicloalquenilo, alcoxi, tioalquilo, mono-, di- o trihaloalquilo, halógeno, arilo o heteroarilo;

opcionalmente R_1 y R_2 pueden ser enlazados entre sí para formar un espirociclo;

R_3, R_4, R_5 y R_6 se seleccionan independientemente del grupo que consisten de: H, amino, OH, alquilo, haloalquilo, dihaloalquilo, trihaloalquilo, alquenilo,

alquinilo, arilo, heteroarilo, arilalquilo, heteroarilalquilo, alcoxi, mono-, di- o trihaloalcoxi y tioalquilo;

Opcionalmente R_1 y R_3 pueden ser ciclizados para formar un carbociclo o heterociclo que tiene sustituyentes R_a de 0-3 en donde R_a se selecciona del grupo que consiste de halógeno, alquilo, alcoxi, tioalquilo, mono-, di- o trihaloalquilo, mono-, di- o trihaloalcoxi, nitro, amino, carboxilo, carboxilo esterificado, carboxamido, tiocarboxamido, ciano, arilo mono, disustituido o polisustituido y heterociclo opcionalmente que contiene R_b de 0-3 en donde R_b se selecciona del grupo que consiste de halógeno, arilo, alcoxi, tioalquilo, mono-, di- o trihaloalquilo, mono-, di- o trihaloalcoxi, nitro, amino, carboxilo, carboxilo esterificado, carboxamido, tiocarboxamido y ciano;

opcionalmente R_3 y R_4 ó R_5 y R_6 son ciclizados para formar un sistema bicíclico puenteado que tiene un puente de etileno;

opcionalmente R_3 y R_6 son ciclizados para formar un sistema bicíclico puenteado que tiene un grupo metileno o un grupo etileno o un heteroátomo seleccionado del grupo que consiste de N, O y S;

R_7 y R_8 se seleccionan independientemente del grupo que consiste de hidrógeno, alquilo C_1-C_8, opcionalmente

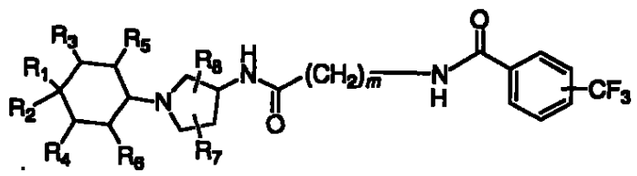
alquilo C_1-C_8 pueden ser interrumpidos por oxígeno o azufre; alcoxi, mono-, di- o trihaloalquilo, mono-, di- o trihaloalcoxi, alcoxialquilo, ariloxi, heteroariloxi, arilalcoxi, heteroarilalcoxi, ariloxialquilo, heteroariloxialquilo, arilalcoxialquilo o heteroarilalcoxialquilo;

opcionalmente R_7 y R_8 pueden ser ciclizados para formar un espirocarbociclo o espiroheterociclo;

R_9 y R_{10} se seleccionan independientemente del grupo que consiste de H, OH, amino, alcoxi, amino mono- o disustituido, alquilo, alquenilo, alquinilo, arilo, arilalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, un carbociclo o un heterociclo;

opcionalmente R_9 y R_{10} pueden ser ciclizados para formar un carbociclo o heterociclo; y $r = 0\text{-}3$.

La invención actual también se dirige a un compuesto de la fórmula III:



III

sus enantiómeros, diastereómeros, mezclas enriquecidas enantioméricamente, mezclas recémicas del mismo, profármacos, formas cristalinas, formas no cristalinas, formas amorfas del

mismo, solvatos del mismo, metabolitos del mismo y sales farmacéuticamente aceptables, en donde:

R_1 se selecciona independientemente del grupo que consiste de: un carbociclo, heterociclo, arilo, heteroarilo, arilalquilo, heteroarilalquilo, arilalquenilo, heteroarilalquenilo, arilalquinilo, hetero-arilalquinilo, arilaminocarbonilo, heteroarilaminocarbonilo, arilcarboxamido, heteroaril-carboxamido, arilureido, heteroarilureido, ariloxi, heteroariloxi, arilalcoxi, heteroarilalcoxi, arilamino o heteroarilamino y en donde dichos grupos carbociclo, heterociclo, arilo, arilalquilo, heteroarilo o heteroarilalquilo, pueden ser sustituidos con sustituyentes R_{1a} de 0-3 en donde R^{1a} se selecciona independientemente del grupo que consiste de: halógeno, alquilo, alquenilo, alquinilo, alcoxi, alcoxialquilo, alquiltioalquilo, hidroxialquilo, mono-, di- o trihaloalquilo, mono-, di- o trihalo-alcoxi, nitro, amino, amino mono- o di-sustituido, aminoalquilo mono- o di-sustituido, aminocarbonilo, aminocarbonilo mono- o di-sustituido, aminocarbonilo cíclico, aminosulfonilo, aminosulfonilo mono- o di-sustituido, alquilcarbonilo, alquilcarbonilo cíclcio, arilcarbonilo, hetero-arilcarbonilo, alquilsulfonilo, alquilsulfonilo cíclico, arilsulfonilo, heteroarilsulfonilo, ácido carboxílico, ácido carboxílico esterificado, alquilcarbonilamino, alquilcarbonilamino cíclico, aril-

carbonilamino, heteroarilcarbonilamino, ciano, arilalquilo, heteroarilalquilo, ariloxialquilo, heteroariloxialquilo, ariltioalquilo, heteroariltioalquilo, carbamato, carbamato mono- o di-sustituido, arilo-R_{1b} o heteroarilo-R_{1b} en 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 que consiste de: H, amino, amino mono- o di-sustituido, OH, carboxilo, carboxilo esterificado, carboxamida, carboxamida N-monosustituido, y carboxamida N,N-disustituido, ciano, alquilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, cicloalquenilo, alcoxi, tioalquilo, mono-, di- o trihaloalquilo, halógeno, arilo o heteroarilo;

opcionalmente R_1 y R_2 pueden ser enlazados entre sí para formar un espirociclo;

R_3, R_4, R_5 y R_6 se seleccionan independientemente del grupo que consiste de: H, amino, OH, alquilo, haloalquilo, dihaloalquilo, trihaloalquilo, alquenilo, alquinilo, arilo, heteroarilo, arilalquilo, heteroarilalquilo, alcoxi y tioalquilo,

opcionalmente R_1 y R_3 pueden ser ciclizados para formar un carbocilo o heterociclo que tienen sustituyentes R_a

de 0-3 en donde R_a se selecciona del grupo que consiste de halógeno, alquilo, alcoxi, tialquilo, mono-, di- o truhaloalquilo, mono-, di- o trihaloalcoxi, nitro, amino, carboxilo, carboxilo esterificado, carboxamido, tiocarboxamido, ciano, arilo mono, disustituido o polisustituido y opcionalmente heterociclo que contiene R_b de 0-3 en donde R_b se selecciona del grupo que consiste de 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 R_4 ó R_5 y R_6 son ciclizados para formar un sistema bicíclico puenteado que tiene un puente de etileno;

opcionalmente R_3 y R_6son ciclizados para formar un sistema bicílico puenteado que tiene un grupo de metileno o un grupo de etileno o un heteroátomo seleccionado del grupo que consiste de N, O y S;

R_7 y R_8 se seleccionan independientemente del grupo que consiste de hidrógeno, alquilo C_1-C_8, opcionalmente alquilo C_1-C_8 puede ser interrumpido por oxígeno o azufre; alcoxi, mono-, di- o trihaloalquilo, mono-, di- o trihaloalcoxi, alcoxialquilo, ariloxi, heteroariloxi, arilalcoxi, heteroarilalcoxi, ariloxialquilo, heteroariloxialquilo, arilalcoxialquilo o

heteroarilalcoxialquilo;

Opcionalmente R_7 y R_8 pueden ser ciclizados para formar un espirocarbociclo o espiroheterociclo;

y *m* = *0-5*.

Como se define anteriormente, con respecto a los compuestos de la fórmula I y II, X se selecciona del grupo que consiste de arilo, arilo mono o poli sustituido, heterociclo, heteroarilo, heteroarilo mono o poli sustituido, carbociclo, carbociclo mono o poli sustituido $(CR_9R_{10})_n$ en donde *n* = 0-5. El término grupos arilo está propuesto para incluir grupos carbocíclicos tales como fenilo, bifenililo, indenilo, naftilo y aromático unido a heterocíclico tal como 2-benzotienilo, 3-benzotienilo, 2-benzofuranilo, 3-benzofuranilo, 2-indolilo, 3-indolilo, 2-quinolinilo, 3-quinolinilo, 2-benzotiazol, 2-benzooxazol, 2-bencimidazol, 1-isoquinolinilo, 4-quinolinilo, 1-isoindolilo, 3-isoindolilo, y acridinilo. El término heterocíclico está propuesto para incluir anillos aromáticos y no aromáticos, por ejemplo que contienen de 3 a 20, preferiblemente de 4 a 10 átomos de anillo, al menos uno de los cuales es un heteroátomo tal como oxígeno, azufre, fósforo o nitrógeno. Ejemplos de tales grupos incluyen furilo, tienilo, pirrolilo, pirrolidinilo, imidazolilo, triazolilo, tiazolilo, tetrazolilo, oxazolilo, isoxazolilo, pirazolilo, piridilo, pirimidinilo, pirazinilo, piridazinilo, triazinilo, quinolinilo, isoquinolinilo,

quinoxalinilo, benztiazolilo, benzoxazolilo, benzotienilo o benzofurilo. Otros ejemplos incluyen anillos heterocíclicos no aromáticos los cuales son anillos carbocíclicos aromáticos los cuales incluyen uno o más heteroátomos tales como nitrógeno, oxígeno o azufre en el anillo. El anillo puede ser de cinco, seis, siete u ocho elementos. Ejemplos incluyen 2-tetrahidrofuranilo, 3-tetrahidrofuranilo, 2-tetrahidrotiofenilo, 3-tetrahidrotiofenilo, 2-morfolino, 3-morfolino, 4-morfolino, 2-tiomorfolino, 3-tiomorpolino, 4-tio-morfolino, 1-pirrolidinilo, 2-pirrolidinilo, 3-pirrolidinilo, 1-piperazinilo, 2-piperazinilo, 1-piperidinilo, 2-piperidinilo, 3-piperidinilo, 4- piperidinilo y 4-tiazolidinilo. En los casos donde X y Z tienen el mismo significado, entonces las definiciones idénticas aplican a sus definiciones. Adicionalmente, cuando los grupos heteroarilo o hetrocíclico son nitrógeno que contienen heterociclos, el nitrógeno puede ser modificado para existir en la forma del $N\rightarrow O^-$ (N óxidos) y tales óxidos están propuestos para ser incluidos dentro del ámbito de la invención actual. En los casos de azufre que contiene heterociclos, los óxidos de azufre también están propuestos para ser incluidos dentro del ámbito de la presente invención.

Los sustituyentes en los grupos arilo, grupos arilalquilo, grupos heteroarilo, grupos heteroarilalquilo y

grupos heterocíclicos de la invención se seleccionan del grupo que consiste de 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 pueden también ser seleccionados del grupos que consiste de trifluorometilo, alquilo C_{1-4}, halo, trifluorometoxi, fluorometoxi, difluorometoixy, alcoxi C_{1-5}, alcanoilo C_{1-5}, alcanoiloxi C_{1-5}, alquilamino C_{1-5}, di(alquilo C_{1-5})-amino, alcanoilamino C_{1-5}, nitro, carboxi, carbamoilo, alcoxicarbonilo C_{1-5}, tiol, sulfonamido C_{1-5}, carbamoilalquilo C_{1-5}, N-(alquilo C_{1-5})carbamoilalquilo C_{1-5}, N-(alquilo C_{1-5})$_2$carbamoil-alquilo C_{1-5}, hidroxi-alquilo C_{1-5} o alcoxi C_{1-5}-alquilo C_{1-4}.

Los términos halo o halógeno, por sí mismos o como parte de otro sustituyente, significan, a menos que se declare de otra forma, un átomo de fluoro, cloro, bromo o yodo. De forma similar, los términos tal como haloalquilo, propuestos para incluir monohaloalquilo o polihaloalquilo. Por ejemplo, el término haloalquilo(C_{1-4}) propuesto para incluir trifluorometilo, 2,2,2-trifluoroetilo, 4-clorobutilo, 3-bromopropilo y similares.

El término alquilo cuando se usa ya sea solo a como un subíndice incluye una cadena lineal y estructuras

ramificadas tales como grupos alquilo primarios, grupos alquilo secundarios y grupos alquilo terciarios. Estos grupos pueden contener hasta 15, preferiblemente hasta 8 y más preferiblemente hasta 4 átomos de carbono. De forma similar, los términos alquenilo y alquinilo se refiere a estructuras lineales o ramificadas insaturadas que contienen por ejemplo de 2 hasta 12, preferiblemente de 2 hasta 6 átomos de carbono. Porciones cíclicas tales como cicloalquilo, cicloalquenilo y cicloalquinilo son similares en naturaleza pero tienen al menos 3 átomos de carbono. Ejemplos de radicales de hidrocarburo saturado incluyen grupos tales como metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, t-butilo, isobutilo, sec-butilo, ciclohexilo (ciclohexil)metilo, ciclopropilmetilo, homólogos e isómeros de, por ejemplo, n-pentilo, n-hexilo, n-heptilo, n-octilo y similares. Ejemplos de grupos alquilo insaturados 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 superiores. En la presente solicitud, cicloalquilo también está propuesto para incluir grupos adamantilo y otros compuestos puenteados. Los términos alcoxi, alquilamino y alquiltio (o tioalcoxi) se usan en su sentido convencional, y se refieren a aquellos grupos alquilo unidos al resto de la molécula vía un átomo de oxígeno, un grupo amino, o un átomo de azufre, respectivamente. Por lo

tanto, los términos tal como alcoxi y tioalquilo comprenden porciones de alquilo como se define anteriormente, unidas a las funcionalidades apropiadas.

Otros sustituyentes adecuados los cuales pueden ser usados en muchos anillos de carbono de la presente invención tales como anillo heterocíclico aromático, no aromático, cicloalifático 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, -NO_2, -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), -$CONH_2$, -CONH(grupo 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, grupos aromático o aromático sustituido) y -NH-C=NH)-NH2. Un anillo heterocíclico no aromático sustituido, grupo bencílico o el grupo aromático también puede tener un grupo alifático o

alifático sustituido como un sustituyente. Un grupo alifático o alquilo sustituido puede también tener un anillo heterocíclico no aromático, bencilo, bencilo sustituido, grupo aromático o aromático sustituido como un sustituyente. Un anillo heterocíclico no aromático también puede tener =O, =S, =NH o =N(grupo aromático o aromático sustituido, alifático) como un sustituyente. Un anillo heterocíclico no aromático sustituido, aromático sustituido, alifático sustituido o grupo bencilo sustituido puede tener más que un sustituyente.

El sustituyente de carbociclo como se define por R_1 está propuesto para incluir cicloalquilo de 3-10 átomos de carbono, y sistemas bicíclos y muticíclicos tales como norbornanilo, adamantilo y biciclo[2.2.2]octilo. El sustituyente de carbociclo como se define en R_1 puede también ser además sustituido con un anillo heterociclo o heteroarilo tal como piridilo, pirrolidinilo, y todos aquellos definidos bajo X anterior.

Ejemplos específicos de sustituyentes R_1 incluyen fenilo, piridin-2-ilo, 4-metilfenilo, 3-metil-fenilo, 2-metilfenilo, 4-bromofenilo, 3-bromofenilo, 4-clorofenilo, 3-cloro-fenilo, 4-trifluorometilfenilo, 3-trifluorometilfenilo, 2-trifluorometilfenilo, 2-metoxifenilo, 3-piridilo, 4-piridilo, 2-metoxi-5-piridilo, 2-etoxi-5-piridilo, 3,4-metilenedioxifenilo, 4-fluorofenilo, 3-trifluoromeil-1H-

pirazol-1-ilo, 3-fluorofenilo, 4-metoxifenilo, 3-metoxifenilo, piridin-4-ilo, piridin-3-ilo, 5-metilpiridin-2-ilo, 6-metilpiridin-2-ilo, quinolin-4-ilo, 3-metil-1H-pirazol-1-ilo, 3,5-dimetil-1H-pirazol-1-ilo, 4-trifluorometilfenilo, 3-trifluorometilfenilo, 3,4-metilenedioxifenilo, 4-cianofenilo, 4-(metilaminocarbonil)fenilo, 1-oxidopiridin-4-ilo, piridin-2-ilo, piridin-3-ilo, piridin-4-ilo, 4-metilpiridin-2-ilo, 5-metil-piridin-2-ilo, 6-metilpiridin-2-ilo, 6-metoxipiridin-2-ilo, 6-metoxipiridin-3-ilo, 6-metilpiridin-3-ilo, 6-etilpiridin-3-ilo, 6-isopropilpiridin-3-ilo, 6-ciclopropilpiridin-3-ilo, 1-oxidopiridin-3-ilo, 1-oxidopiridin-2-ilo, 3-cianofenilo, 3-(metilaminocarbonil)-fenilo, 4-(morfolin-4-ilcarbonil)-fenilo, 5-(morfolin-4-ilcarbonil)piridin-2-ilo, 6- (morfolin-4-ilcarbonilo)piridin-3-ilo, 4-(4-metilpiperazin-1-il-carbonil)fenilo, 6-(azetin-1-il)piridin-3-ilo,. 5-cianopiridin-2-ilo, 6-cianopiridin-3-ilo, 5-(metoxi-metil)piridin-2-ilo, 5-(1-hidroxi-1-metiletil)piridin-2-ilo, 5-dimetilaminometilo, 4-etilaminocarbonilfenilo, 4-isopropilaminocarbonilfenilo, 4-terc-butilamino-carbonilfenilo, 4-dimetilaminocarbonil-fenilo, 4-(azetidin-1-il)carbonilfenilo, 4-(pirrolidin-1-il)carbonilfenilo, 4-(morfolin-4-il)carbonilfenilo, 4-(dimetil-aminocarbonil)-2-metilfenilo, 2-metil-4-(metilamino-carbonil)fenilo, 3-metil-4-(metilaminocarbonil)fenilo, 4-(dimetilaminocarbonil)-3-

metilfenilo, 3-metil-4-(pirrolidin-1-ilcarbonil)fenilo, 4-(dimetilaminocarbonil)-3-fluorofenilo, 4-[(2,2,2-trifluoroetil)aminocarbonil]fenilo, 3-fluoro-4-metilaminocarbonil-fenilo, 4-etil-aminocarbonil-3-fluorofenilo, 3-metilaminocarbonilfenilo, 3-dimetil-aminocarbonilfenilo, 5-dimetilaminocarbonil-2-metoxifenilo, 2-metoxi-5-metil-aminocarbonilfenilo, 3-(metilaminocarbonilamino)fenilo, 6-(morfolin-4-il)-piridin-3-ilo, 6-dimetilaminopiridin-3-ilo, 6-isopropilaminopirid-3-ilo, 6-(pirrolidin-1-il)piridin-3-ilo, 6-ciclopropilaminopiridin-3-ilo, 6-etoxipiridin-3-ilo, 6-(2-fluoroetoxi)piridin-3-ilo, 6-(2,2-difluoroetoxi)piridin-3-ilo, 6-(2,2,2-trifluoroetoxi)-piridin-3-ilo, 4-yodofenilo, 5-(pirrolidin-1-ilcarbonil)-2-piridilo, 5-(morfolin-4-il-carbonil)-2-piridilo, 5-dimetilaminocarbonil-2-piridilo, 4-metilaminocarbonil-aminofenilo, 6-(1-hidroxi-1-metiletil)piridin-3-ilo, 4-(1-hidroxi-1-metiletil)-fenilo, 4-(metoximetil)fenilo, 3-fluoro-4-(metoximetil)fenilo, 4-(dimetil-amino)fenilo, 4-(dimetilamino)-3-fluorofenilo, 1H-indazol-5-ilo, 1-metil-1H-indazol-5-ilo, 2-metil-1H-indazol-5-ilo, 1,3-tiazol-2-ilo, 5-etil-1,3-tiazol-2-ilo, 5-(metil-aminocarbonil)-1,3-tiazol-2-ilo, 1,3-tiazole-5-ilo, 2-(metoxicarbonilamino)-1,3-tiazol-5-ilo, 2-isopropyl-1,3-tiazol-5-ilo, 5-(piridin-3-il)-1,3-tiazol-2-ilo, 5-(morfolin-4-ilcarbonil)-1,3-tiazol-2-ilo, 5-aminocarbonil-

1,3-tiazol-2-ilo, 5-dimetilaminocarbonil-1,3-tiazol-2-ilo, 5-(pirrolidin-1-ilcarbonil)-1,3-tiazol-2-ilo, 5-alil-1,3-tiazol-2-ilo, 5-propil-1,3-tiazol-2-ilo, 5-etilaminocarbonil-1,3-tiazol-2-ilo, 5-fenil-1,3-tiazol-2-ilo, 5-metil-1,3-tiazol-2-ilo, 5-hidroximetil-1,3-tiazol-2-ilo, 5-(1-hidroxi-1-metiletil)-1,3-tiazol-2-ilo, 5-metoxi-metil-1,3-tiazol-2-ilo, 5-(2-piridil)-1,3-tiazol-2-ilo, 2-(pirrolidin-1-il)-1,3-tiazol-4-ilo, 2-(morfolin-4-il)-1,3-tiazol-4-ilo, 2-metil-1,3-tiazol-5-ilo, 2-(1-hidroxi-1-metiletil)-1,3-tiazol-5-ilo, 2-(pirrolidin-1-il)-1,3-tiazol-5-ilo, 2-etoxi-1,3-tiazol-5-ilo, 2-etil-1,3-tiazol-5-ilo, 2-(pirrolidin-1-ilmetil)-1,3-tiazol-5-ilo, 2-(morfolin-4-il)-1,3-tiazol-5-ilo, 2-metoxi-metil-1,3-tiazol-5-ilo, 2-isobutil-1,3-tiazol-5-ilo, 2-etilaminocarbonil-1,3-tiazol-5-ilo, 2-(pirrolidin-1-ilcarbonil)-1,3-tiazol-5-ilo, 2-(morfolin-4-ilcarbonil)-1,3-tiazol-5-ilo, 2-(3-piridil)-1,3-tiazol-5-ilo, 2-(2-piridil)-1,3-tiazol-5-ilo, 4-metil-1,3-tiazol-2-ilo, 1,3-benzo-tiazol-2-ilo, pirimidin-5-ilo, pirimidin-2-ilo, piridazin-4-ilo, piridazin-3-ilo, pirazin-2-ilo, 2-metoxipirimidin-5-ilo, 2-etoxipirimidin-5-ilo, 2-(2-fluoroetoxi)pirimidin-5-ilo, 2-metilpirimidin-5-ilo, 2-etilpirimidin-5-ilo, 2-isopropilpirimidin-5-ilo, 2-ciclopropilpirimidin-5-ilo, pirimidin-4-ilo, 4-(pirimidin-5-il)fenilo, 4-(1,3-oxazol-2-ilo)fenilo, 4-(1H-imidazol-1-ilo)fenilo, 4-(morfolin-4-il)fenilo, 5-(pirazin-2-il)piridin-2-ilo, 4-(1-metil-1H-

imidazol-5-il)fenilo, 4-(4,6-dimetilpirimidin-5-il)fenilo, 6-bromopiridin-3-ilo, 5-bromopiridin-2-ilo, 4'-(metilsulfonil)bifenil-4-ilo, 3'-(metilsulfonil)bifenil-4-ilo, 3'-(metoxi-carbonil)-bifenil-4-ilo, 4-(2,3-dihidro-1,4-benzodioxin-6-il)fenil, 4'-(dimetil-amino)-bifenil-4-ilo, 4-(piridin-3-il)fenilo, 4-(1H-pirazol-4-il)fenilo, 4-(3,3'-bipiridin-6-ilo, 4-(3,4'-bipiridin-6-ilo, 5-(3-acetilfenil)piridin-2-ilo, 5-[3-(dimetil-amino)fenil]piridin-2-ilo, 5-[3-(trifluorometil)fenil]piridin-2-ilo, 5-[4-(metil-sulfonil)fenil]piridin-2-ilo, 5-(4-metoxi-fenil)piridin-2-ilo, 5-(3-metoxi-fenil)-piridin-2-ilo, 5-[3-(aminocarbonil)-fenil]piridin-2-ilo, 5-(4-fluoro-fenil)piridin-2-ilo, 5-(3,4-difluorofenil)piridin-2-ilo, 5-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)piridin-2-ilo, 5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)piridin-2-ilo, 5-(1H-pirazol-4-il)piridin-2-ilo, 5-(1-benzofuran-2-il)piridin-2-ilo, 5-(1,3-benzodioxol-5-il)piridin-2-ilo, 5-(2-formil-fenil)piridin-2-ilo, 4-(2'-formilbifenil-4-ilo, 5-(1,3-oxazol-2-il)piridin-2-ilo, 6-(1,3-oxazol-2-il)piridin-3-ilo, 4-(1,3-tizol-2-il)fenilo, 5-(1,3-tiazol-2-il)piridin-2-ilo, 6-(1,3-tiazol-2-il)piridin-3-ilo, 6-(1H-imidazol-1-il)piridin-3-il], 5-(1H-imidazol-1-il)piridin-2-ilo, 6-fenilpiridin-3-ilo, 5-(pirimidin-5-il)piridin-2-ilo, 5-(pirimidin-2-il)piridin-2-ilo, 5-(3-aminocarbonilfenil)piridin-2-ilo, 4-(1-metil-1H-imidazol-4-il)fenilo, 4-(1H-imidazol-4-il)fenil], 5-[2-

(hidroximetil)fenil]piridin-2-ilo, 2'-(hidroximetil)bifenil-4-ilo, 5-{2-[(dimetilamino)metil]fenil}piridin-2-ilo, 2'-[(dimetilamino)metil]bifenil-4-ilo, 5-fluorometilpirazin-2-ilo, 5-difluoro-metil-pirazin-2-ilo, 5-metilpirazin-2-ilo, 2-metilpirimidin-5-ilo, 2-fluorometil-pirimidin-5-ilo, 2-difluorometilpirimidin-5-ilo, 2-trifluorometilpirimidin-5-ilo, 2-ciclopropilpirimidin-5-ilo, isotiazol-5-ilo, 3-metilisotiazol-5-ilo, 3-fluorometil-isotiazol-5-ilo, 4-(dimetilamino-carbonil)fenilo, 4-(metilaminocarbonil)fenilo, 4-(morfolin-4-ilcarbonil)fenilo, 4-(piperidin-1-ilcarbonil)fenilo, 3-fluoro-4-(pirrolidin-1-ilcarbonil)fenilo, 5-(pirrolidin-1-il-carbonil)piridin-2-ilo, 5-(dimetil-aminocarbonil)piridin-2-ilo, 5-(morfolin-4-il-carbonil)-piridin-2-ilo, quinolin-4-ilo, 6-metoxipiridin-3-ilo, 6-(morfolin-4-il)piridin-3-ilo, 4-(dimetil-aminometil)fenilo, 5-(dimetilaminometil)piridin-2-ilo, 5-(dimetil-aminocarbonil)-piridin-2-ilo, 4-[hidroxi(piridin-3-il)metil]fenilo, 6-[hidroxi-(piridin-3-il)metil]piridin-3-ilo, 6-(dimetilaminocarbonil)piridin-3-ilo, 4-(4-hidroxipiperidin-1-ilcarbonil)fenilo, 4-(4-metoxipiperidin-1-ilcarbonil)fenilo, 5-(4-metoxipiperidin-1-ilcarbonil)-piridin-2-ilo, 6-(4-metoxipiperidin-1-ilcarbonil)piridin-3-ilo, fenoxi, benciloxi, 2-tienilo, 5-(metoxi-metil)-1,3-tiazol-2-ilo, 5-(morfolin-4-ilcarbonil)-1,3-tiazol-2-ilo, 2-isopropil-1,3-tiazol-5-ilo, 2-(metoximetil)-1,3-tiazol-5-ilo,

5-(metoximetil)-1,3-tiazol-2-ilo, 4-(pirimidin-2-il)fenilo, 4-(pirimidin-4-il)fenilo, y 5-(metoximetil)piridin-2-ilo.

Los términos R_3 y R_4 ó R_5 y R_6 son ciclizados para formar un sistema bicíclico puenteado que tiene un puente de etileno, están propuestos para incluir el sistema biciclo[2.2.2]octilo y todas las formas isoméricas del mismo, el adamantilo y todas las formas isoméricas del mismo las cuales pueden ser opcionalmente sustituidas con heterociclo, heteroarilo, hidroxilo, amino, halógeno así como aquellos sustituyentes que proporcionan moléculas estables tales como alcoxi C_1-C_5, halógeno, haloalquilo, y todos aquellos sustituyentes como se definen anteriormente.

El término R_3 y R_6 son ciclizados para formar un sistema bicíclico puenteado que tiene un grupo metileno o un heteroátomo seleccionado del grupo que consiste de N, O y S, está propuesto para incluir norbornanilo y todos aquellos sistemas puenteados estables que también tienen los heteroátomos definidos anteriormente. También pueden ser opcionalmente sustituidos con heterociclo, heteroarilo, hidroxilo, amino, halógeno así como aquellos sustituyentes que proporcionan moléculas estables tal como alcoxi C_1-C_5, halógeno, haloalquilo, y todos aquellos sustituyentes como se definen anteriormente.

Cuando R_7 y R_8 se seleccionan independientemente de un grupo alcoxi tal como OR, R puede ser seleccionado del

grupo que consiste de H, but-2-in-1-ilo, bencilo, piridin-2-ilmetilo, piridin-3-ilmetilo, propoxi y etoxi.

A menos que se indique de otra manera, los compuestos proporcionados en la fórmula anterior están propuestos para incluir sales farmacéuticamente aceptables, profármacos del mismo, enantiómeros, diastereómeros, mezclas racémicas del mismo, formas cristalinas, formas no cristalinas, formas amorfas del mismo y solvatos del mismo.

El término sales farmacéuticamente aceptables está propuesto para incluir sales de los compuestos activos los cuales se preparan con ácidos relativamente no tóxicos o bases, dependiendo en los sustituyentes particulares encontrados en los compuestos descrito en este documento. Cuando los compuestos de la presente invención contienen relativamente funcionalidades acídicas, pueden ser obtenidas sales de adición de base por contacto de la forma neutral de tales compuestos con una cantidad suficiente de la base deseada, ya sea puro o en un solvente inerte adecuado. Ejemplos de sales de adición de base farmacéuticamente aceptables sal de sodio, potasio, calcio, amonio, amino orgánico o magnesio, o una sal similar. Cuando los compuestos de la presente invención contienen relativamente funcionalidades básicas, pueden ser obtenidas sales de adición ácida por contacto de la forma neutral de tales compuestos con una cantidad suficiente del ácido deseado, ya

sea puro o en un solvente inerte adecuado. Ejemplos de sales de adición ácida farmacéuticamente aceptables incluyen aquellos derivados de ácidos inorgánicos similares a ácidos clorhídrico, bromhídrico, nítrico, carbónico, fosfórico, fosfórico parcialmente neutralizado, ácidos sulfúrico, sufúrico parcialmente neutralizado, yodhídrico o fosforoso y similares, así como sales derivadas de ácidos orgánicos relativamente no tóxicos como acético, propiónico, isobutírico, maléico, malónico, benzóico, succinico, suberico, fumárico, mandelico, ftálico, bencensulfónico, p-tolilsulfónico, cítrico, tartárico, metansulfónico y similares. También incluidas son sales de aminoácidos tales como arginato y similares, y sales de ácido orgánico como ácidos glucurónico o galactunorico y similares. Ciertos compuestos específicos de la presente invención pueden contener ambas funcionalidades tanto básica como acídica que permiten a los compuestos ser convertidos en sales de adición ya sea de base o ácida.

Las formas neutrales de los compuestos de la presente invención pueden ser regeneradas poniendo en contacto la sal con una base o ácido y aislando el compuesto original de la manera convencional. La forma original del compuesto difiere de varias forma de la sal en ciertas propiedades físicas, tales como solubilidad en solventes polares, pero por otro lado, las sales son equivalentes a la

forma original del compuesto para propósitos de la presente invención.

Como se notó anteriormente, algunos de los compuestos de la presente invención poseen átomos de carbono asimétricos o quirales (centros ópticos) o enlaces dobles; los racematos, diastereómeros, isómeros geométricos e isómeros ópticos individuales están todos propuestos para ser abarcados dentro del ámbito de la presente invención.

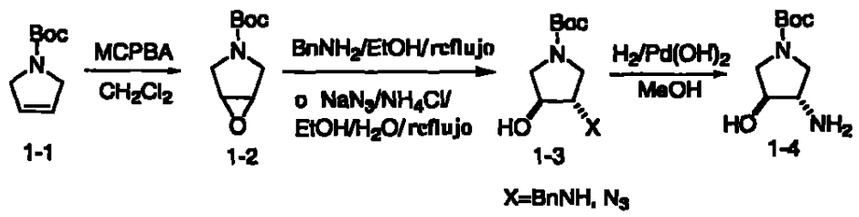
Algunos de los compuestos de fórmula I, II o III puede existir en formas no solvatadas así como formas solvatadas, que incluyen formas hidratadas. En general, las formas solvatadas son equivalentes para formas no solvatadas y son pensadas para ser abarcadas dentro del ámbito de la presente invención. Ciertos compuestos de la presente invención pueden existir en formas amorfas o cristalina múltiple. En general, todas las formas son equivalentes para los usos contemplados por la presente invención y están propuestas para estar dentro del ámbito de la presente invención.

Además, para formas salinas, la presente invención proporciona compuestos que pueden estar en una forma de profármaco. Los profármacos de los compuestos descritos en este documento, son aquellos compuestos que fácilmente sufren cambios químicos bajo condiciones fisiológicas para proporcionar los compuestos de la presente invención. De

forma adicional, los profármacos pueden ser convertidos a los compuestos de la presente invención por métodos químicos o bioquímicos en un medio ambiente *ex-vivo*. Por ejemplo pueden ser convertidos lentamente a los compuestos de la presente invención cuando se colocan en un depósito de parche transdérmico con una enzima adecuada o reactivo químico.

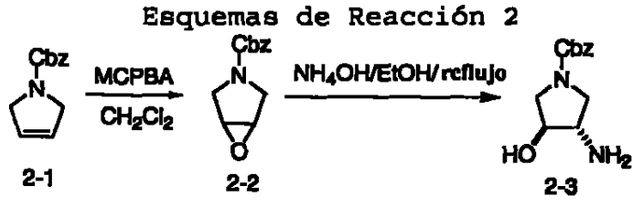
Los compuestos de la presente invención pueden ser preparados en un número de trayectorias bien conocidas para un experto en la técnica de la síntesis orgánica. Se puede obtener una variedad de intermediarios de 3-aminopirrolidina de fuentes comerciales o sintetizadas usando los métodos descritos en los Esquemas de Reacción 1-6, trans-3-amino-4-hidroxipirrolidina-1-carboxilato de terc-Butilo 1-4 pueden ser sintetizados partiendo de 2,5-dihidro-1H-pirrol-1-carboxilato de ter-butilo 1-1 (Esquema de Reacción 1). La epoxidación de 1-1 usando un oxidante tal como ácido *m*-cloroperoxibenzóico (mCPBA) seguido por abertura de anillo con bencilamina o azida de sodio proporciona trans-3-bencilamino-4-hidroxipirrolidina-1-carboxilato de *terc*-butilo o trans-3-azido-4-hidroxipirrolidina-1-carboxilato de terc-butilo 1-3. La hidrogenación usando un catalizador tal como paladio o carbono o hidróxido de paladio produce compuestos 1-4.

Esquema de Reacción 1



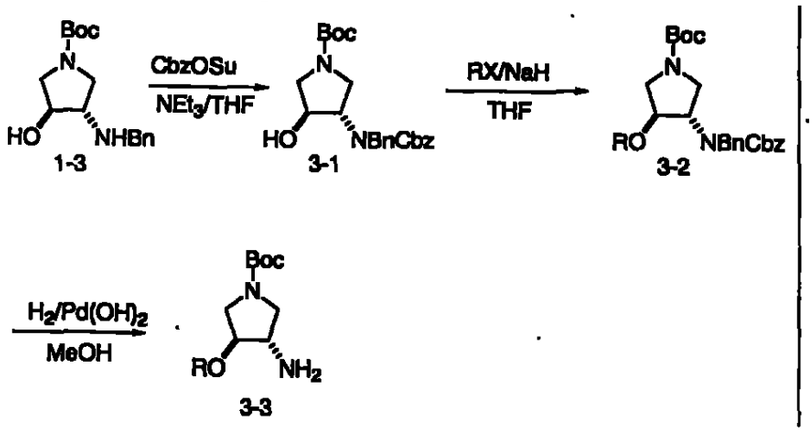
Puede ser sintetizado trans-3-amino-4-hidroxipirrolidina-1-carboxilato de bencilo **2-3** usando el protocolo resumido en el Esquema de Reacción 2. La epoxidación de 3-pirrolin-1-carboxilato de bencilo **2-1** usando un oxidante tal como el mCPBA seguido por abertura de anillo con hidróxido de amonio proporciona los compuestos **2-3**.

Esquemas de Reacción 2



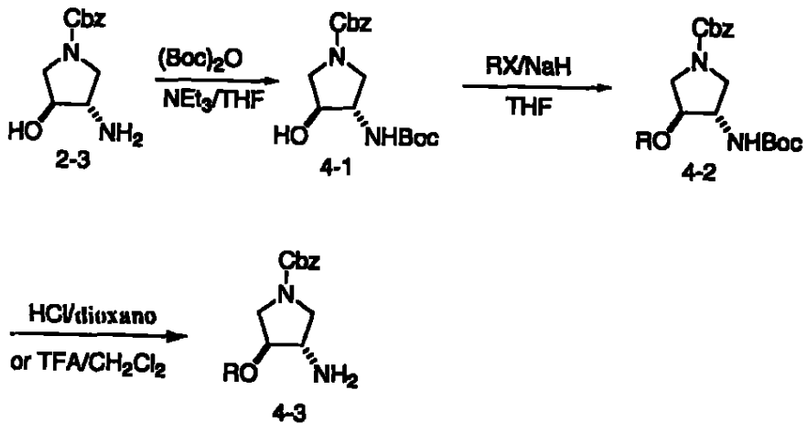
La introducción de un alquilo a 4-hidroxi en pirrolidina puede ser realizada usando la secuencia resumida en el Esquema de Reacción 3. La reacción del intermediario **1-3** con N-)benciloxicarboniloxi)succinimida (CbzOSu) da origen a **3-1**. Después de la alquilación del grupo hidroxilo con un haluro de alquilo usando hidruro de sodio, los grupos bencilo y Cbz son removidos por hidrogenación usando un catalizador de paladio tal como hidróxido de paladio para dar los derivados de 3-alcoxipirrolidina de fórmula **3-3**.

Esquema de Reacción 3



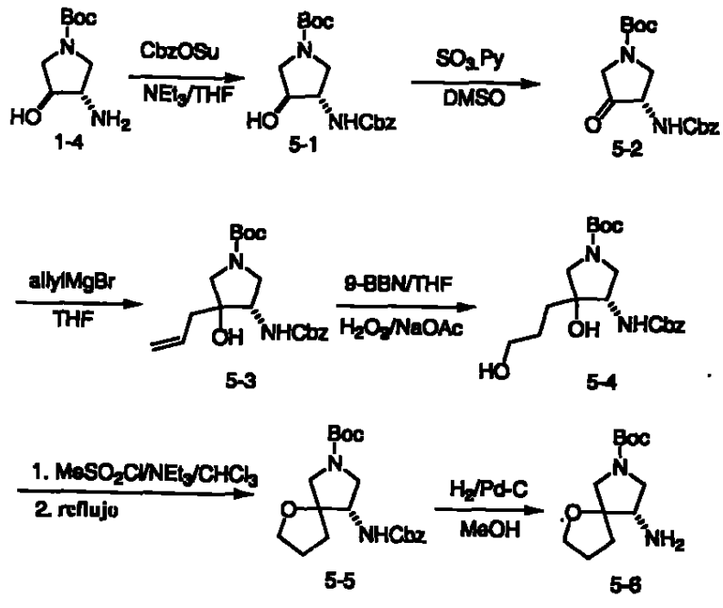
De forma alternativa, la alquilación a 4-hidroxi en pirrolidina puede ser realizada usando el método descrito en el Esquema de Reacción 4. La protección Boc del intermediario **2-3** seguido por la alquilación con un haluro de alquilo usando hidruro de sodio como base produce el intermediario **4-2**. El tratamiento de **4-2** con un ácido tal como HCl en dioxano o TFA proporciona los compuestos de fórmula **4-3**.

Esquema de Reacción 4



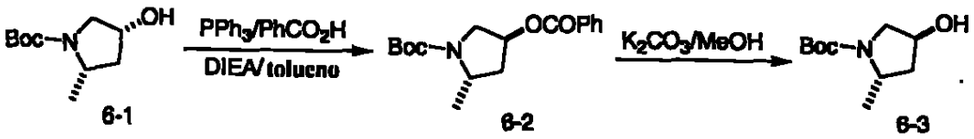
Pueden ser sintetizados los derivados de espiropirolidina tales como el compuesto de la fórmula 5-6 usando la secuencia descrita en el Esquema de Reacción 5. La protección Cbz del intermediario 1-4 seguido por oxidación usando un oxidante tal como el complejo de trióxido piridina de azufre produce las cetonas 5-2. La adición de bromuro de alilo de magnesio para cetona 5-2 proporciona el alcohol terciario 5-3. La olefina en 5-3 es convertida a un alcohol por tratamiento con 9-BBN/H_2O_2. Después del tratamiento del alcohol resultante con cloruro de metansulfonilo, la mezcla de reacción es sometida a un reflujo para dar un producto de cierre de anillo 5-5. La remoción del Cbz por hidrogenación proporciona compuesto 5-6.

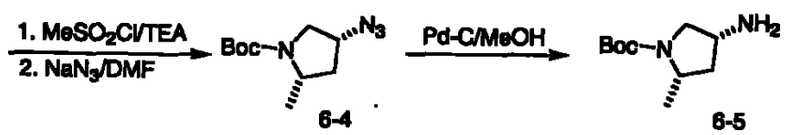
Esquema de Reacción 5



Derivados de 3-aminopirrolidina 5-alquilosustituida tal como compuestos de fórmula 6-5 pueden ser preparados usando la secuencia mostrada en el Esquema 6. El compuesto 6-1, el cual es sintetizado siguiendo los procedimientos descritos en la literatura (T. Rosen, et al. *J. Med. Chem.* 1988, *31*, 1598-1611) se somete a un acoplamiento Mitsunobu con ácido benzóico para dar el éster 6-2. La hidrólisis del éster usando K_2CO_3/MeOH produce el alcohol 6-3. La reacción del alcohol con cloruro de metansulfonilo seguido por tratamiento del mesilato resultante con azida se sodio a una temperatura elevada proporciona el compuesto azido 6-4. La conversión de azido en 6-4 para un grupo amino por hidrogenación usando un catalizador tal como Pd-C proporciona compuestos de fórmula 6-5.

Esquema de Reacción 6

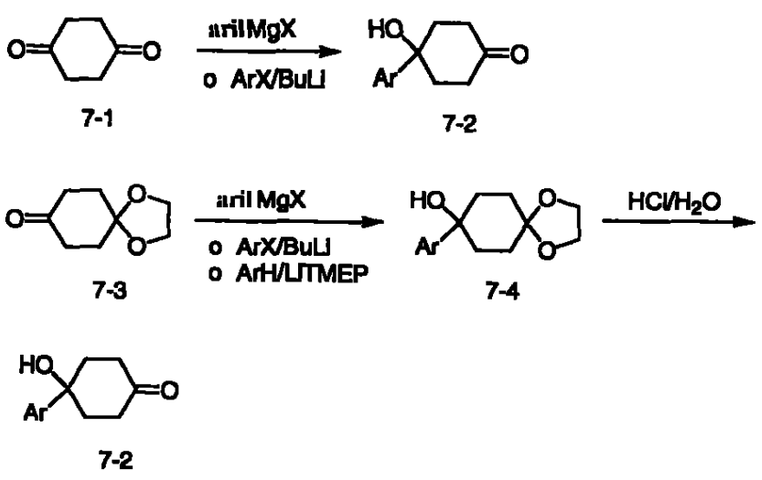




Pueden ser sintetizados una variedad de derivados de ciclohexanona usando los protocolos descritos en los Esquemas de Reacción 7-19. Los compuestos de fórmula 7-2

pueden ser preparados por adición de un haluro de arilmagnesio o arilhaluro/BuLi para 1,4-ciclohexandiona 7-1. De forma alternativa, 7-2 puede ser sintetizado por adición de un haluro de arilmagnesio, un arilhaluro/BuLi o un heteroaril/tetrametilpiperidina de litio para *mono*-etilencetal de 1,4-ciclohexandiona 7-3 seguido por tratamiento ácido del cetal resultante 7-4.

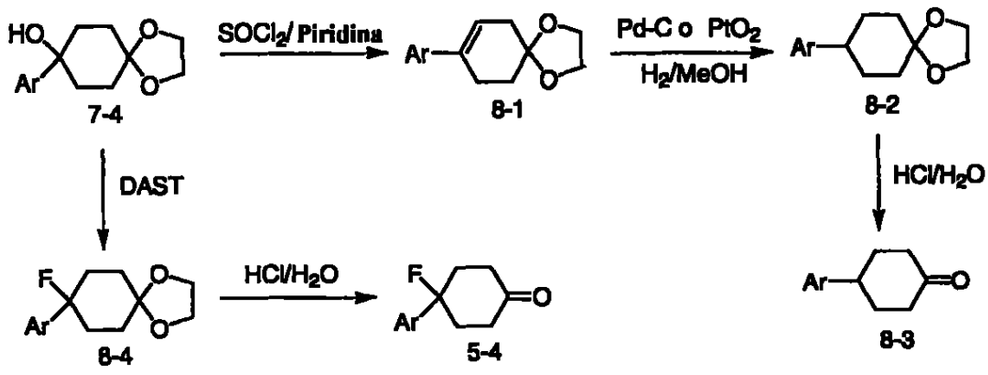
Esquema de Reacción 7



Pueden ser sintetizados los derivados de 4-arilciclohexanona de fórmula 8-3 y 8-5 siguiendo los procedimientos mostrados en el Esquema de Reacción 8. El intermediario 7-4 se somete a un tratamiento con un agente deshidratante tal como cloruro de tionilo/piridina seguido por reducción de la olefina resultante por hidrogenación usando un catalizador tal como Pd-C o PtO_2. El tratamiento

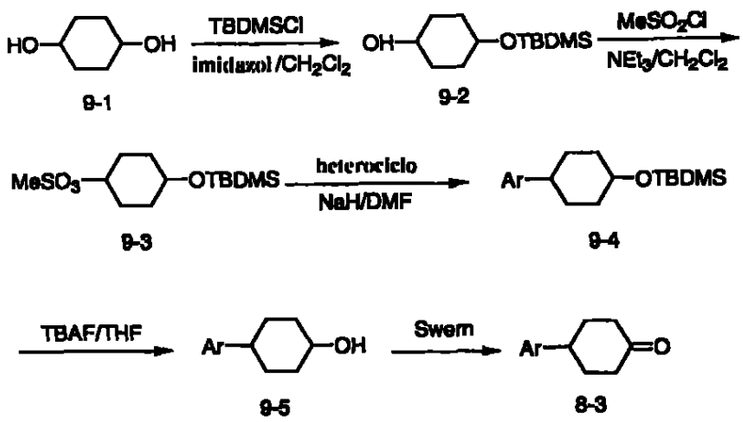
del 7-4 con DAST convierte el grupo hidroxilo a un grupo fluoro. La remoción del cetal 8-2 y 8-4 por tratamiento con un ácido proporciona las cetonas de fórmula 8-3 y 8-5.

Esquema de Reacción 8



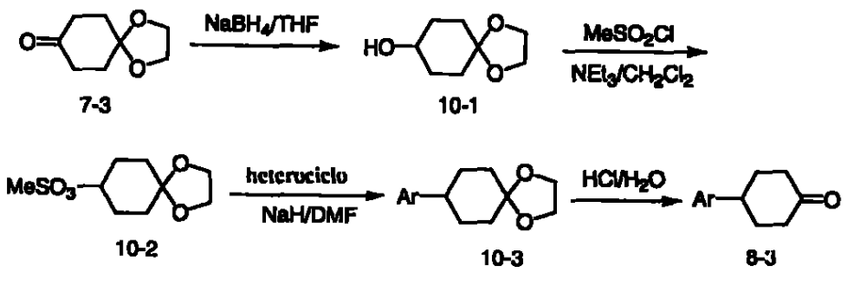
De forma alternativa, los compuestos de fórmula 8-3 pueden ser preparados usando los procedimientos descritos en el Esquema de Reacción 9. *Mono*-protección de ciclohexan-1,4-diol 9-1 con terc-butildimetilsililo (TBDMS) seguido por mesilación proporciona el mesilato 9-3. El desplazamiento del mesilato con un heteroarilo tal como pirazol, imidazol, triazol o tetrazol proporciona aumento al intermediario 9-4. La remoción del grupo TBDMS usando TBAF seguido por oxidación Swern proporciona compuestos de fórmula 8-3.

Esquema de Reacción 9



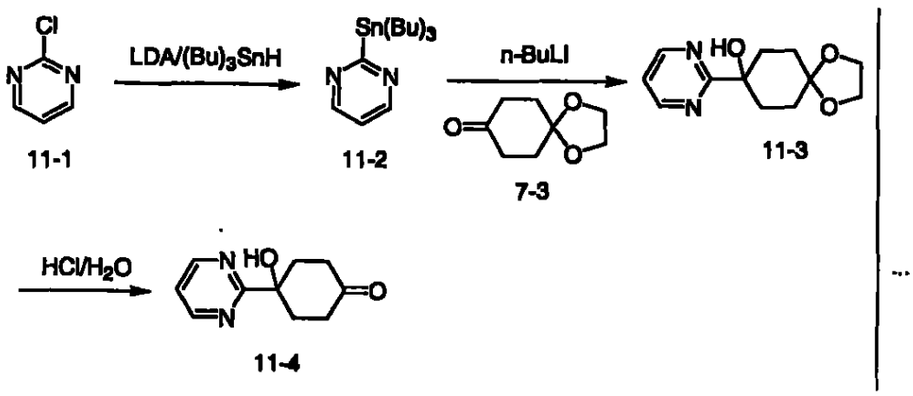
De forma alternativa, los compuestos de fórmula 8-3 pueden ser sintetizados de conformidad con el Esquema de Reacción 10. La Reducción de cetona 7-3 usando un agente de reducción tal como borohidruro de sodio produce el alcohol 10-1 el cual se convierte a un mesilato 10-2 por tratamiento con cloruro de metansulfonilo. El desplazamiento del mesilato 10-2 con un heterociclo tal como pirazol, imidazol, triazol o tetrazol proporciona el intermediario 10-3 en ..cual es convertido a los compuestos de fórmula 8-3 por tratamiento con un ácido tal como HCl.

Esquema de Reacción 10



Puede ser sintetizado 4-hidroxi-4-(pirimidin-2-il)ciclohexanona **11-4** usando un método mostrado en el Esquema de Reacción 11. La 2-cloropirimidina **11-1** se sometió a un tratamiento con $LDA(Bu)_3SnH$ para dar del derivado de estanilpirimidina **11-2**. El tratamiento de **11-2** con n-butillitio seguido por enfriamiento con mono-etilencetal de 1,4-ciclohexandiona **7-3** proporciona el intermediario cetal **11-3**. La desprotección del cetal usando un ácido tal como HCl produce la cetona **11-4**.

Esquema de Reacción 11

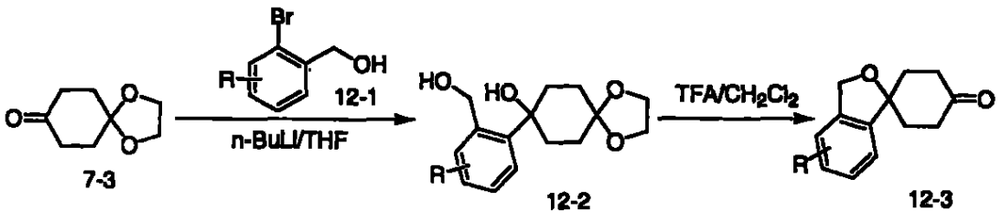


11-4

Los derivados de espirociclohexanona de la fórmula **12-3** pueden ser sintetizados usando los procedimientos resumidos en el Esquema de Reacción 12. El tratamiento de alcohol 2-bromobencilico R-sustituido **12-1** con n-butil litio y adición de la solución resultante a mono-etilencetal 1,4-ciclohexandiona **7-3** produce el aducto **12-2**. El tratamiento de **12-2** con TFA/CH_2Cl_2 resulta en un cierre de anillo y remoción

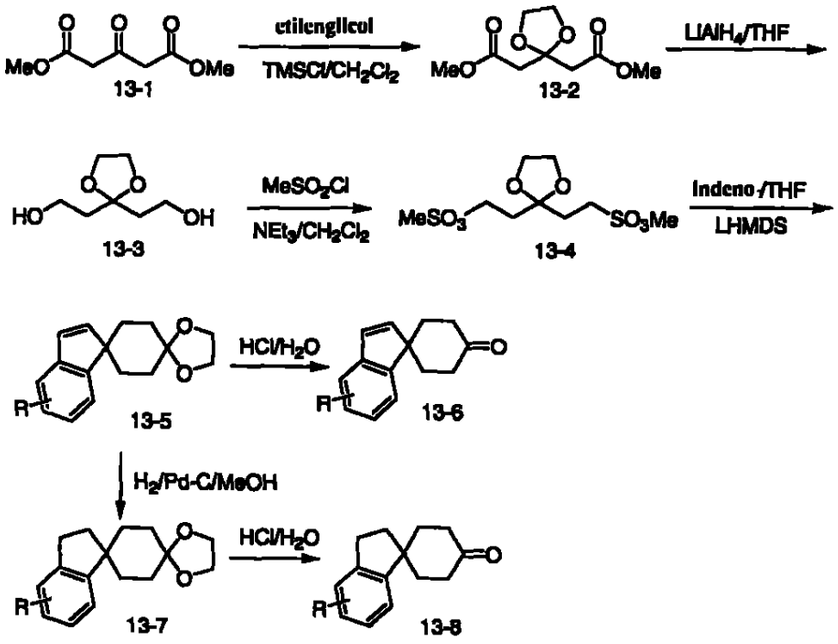
simultánea del cetal para dar la espirocetona 12-3.

Esquema de Reacción 12



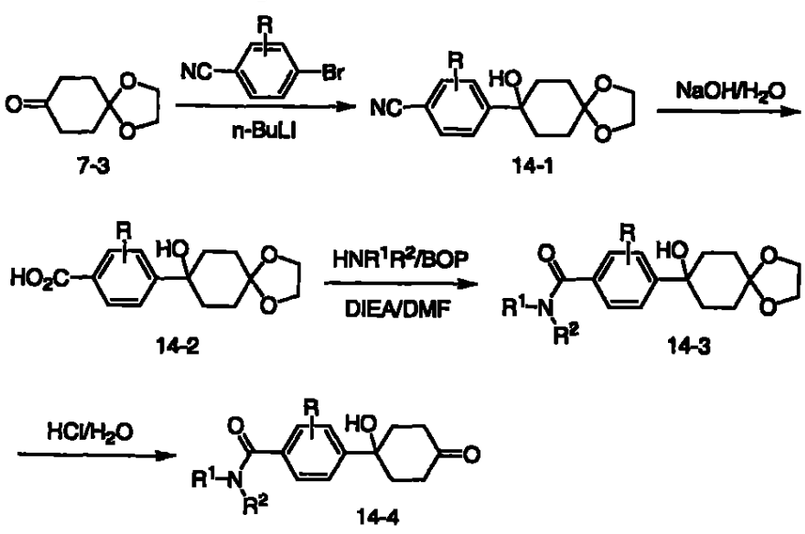
Las espirocetonas de las fórmulas 13-6 y 13-8 pueden ser obtenidas usando los procedimientos descritos en el Esquema 13. Después de la protección de la cetona en 13-1 usando etilenglico/TMSCI, el diéster 13-2 se reduce a un diol 13-3 usando un agente de reduccíin tal como hidruro de aluminio y litio. El diol resultante es convertido a un mesilato 13-4 el cual se hace reaccionar con un derivado de indeno usando LHMDS para dar el intermediario de espiroindeno 13-5. La hidrogenación de 13-5 da origen al derivado de espiroindano 13-5 y 13-7. La desproteción del cetal en 13-5 y 13-17 usando un ácido tal como HCl proporciona las cetonas correspondientes 13-6 y 13-8.

Esquema de Reacción 13



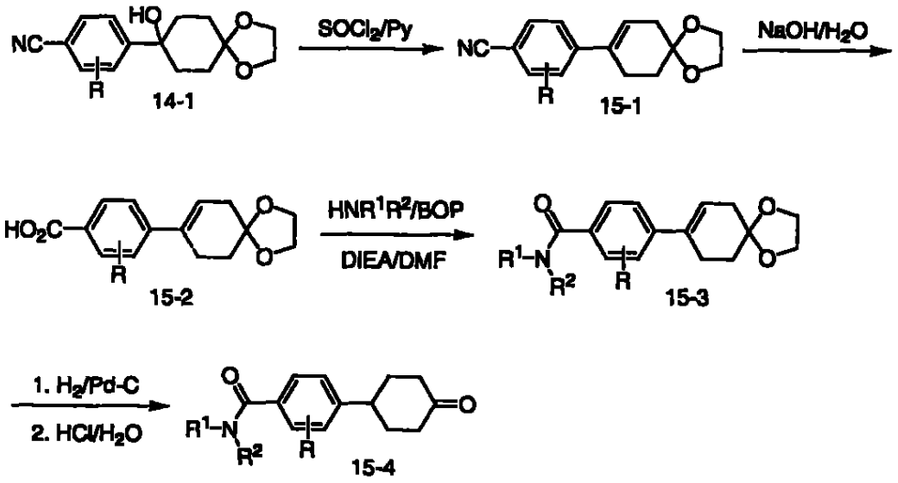
El esquema de reacción 14 describe la síntesis de los compuestos de fórmula **14-4**. El tratamiento de 4-cianofenilbromuro R-sustituido con n-butillitio seguido por enfriamiento rápido con mono-etilencetal de 1,4-ciclohexandiona **7-3** produce el intermediario **14-1**. Después de la hidrólisis del grupo ciano con una base, el ácido carboxílico resultante es acoplado con una amina usando un agente de acoplamiento tal como BOP para dar la amida **14-3**. El tratamiento del cetal **14-3** con un ácido proporciona las cetonas de fórmula **14-4**.

Esquema de Reacción 14



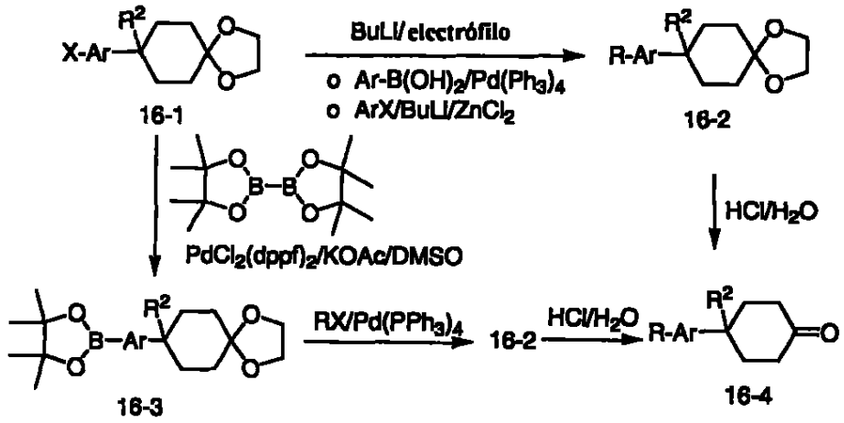
Los compuestos de fórmula 15-4 pueden ser preparados como se resume en el Esquema 15. La deshidratación del intermediario hidroxi 14-1 por tratamiento con cloruro de tionilo/piridina proporciona el intermediario de olefina 15-1. La hidrólisis del ciano en 15-1 usando una base seguida por acoplamiento del ácido carboxílico resultante... con una amina, proporciona el intermediario de amida 15-3. Los compuestos de fórmula 15-4 son después obtenidos por hidrogenación de 15-3 usando un catalizador tal como Pd-C seguido por tratamiento con un ácido.

Esquema de Reacción 15



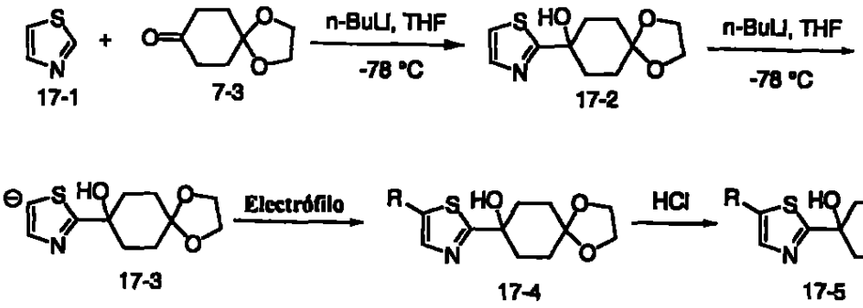
La introducción de un sustituyente en el arilo o heteroarilo en la posición 4 de la ciclohexanona puede ser realizada del intermediario de cetal **16-1** en donde X es bromo o un yodo. El tratamiento de **16-1** con butillitio seguido por enfriamiento rápido con un electrofilo tal como alquilhaluro, aldehído, cetona, isocianato, cloroformiato o carbamato, acoplamiento Suzuki de **16-1** con un ácido boronico o reacción de **16-1** con arilZnX (X=haluro) produce el derivado de arilo R-sustituido **16-2**. De forma alternativa, los compuestos de fórmula **16-2** pueden ser generados convirtiendo **16-1** a un éster bironico seguido por acoplamiento Suzuki del éster boronico resultante con RX(X=Br, I). El tratamiento del cetal **16-2** con un ácido proporciona la cetona **16-4**.

Esquema de Reacción 16



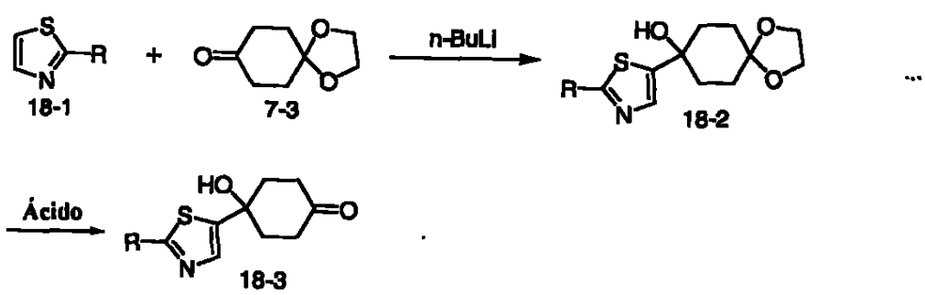
Cuando el Ar en 16-4 es un residuo de tiazol, la introducción del R sustituyente se puede lograr siguiendo los procedimientos descritos en los Esquemas 17-19. Los derivados 1,3-tiazol-2-ilo de 5-R-sustituido de la fórmula 17-5 pueden ser obtenidos usando una secuencia descrita en el Esquema 17. El tratamiento de 1,3-tiazol con n-butillitio seguido por el enfriamiento rápido con mono-metilencetal de 1,4-ciclohexandiona 7-3 genera el intermediario 17-2. La litiación en la posición 5 en el tiazol seguido por enfriamiento rápido con un electrofilo tal como un alquilhaluro, un isociantao, dióxido de carbono, un aldehído o una cetona da origen al intermediario 17-4. Las conversiones del cetal a la cetona 17-5 se logran por el tratamiento con un ácido.

Esquema de Reacción 17



La síntesis de derivados de 1,3-tiazol-5-ilo 2-R-sustituido de fórmula 18-3 involucra la litiación de 18-1 seguido por enfriamiento rápido con mono-etilencetal de 1,4-ciclohexandiona y la conversión del cetal resultante a una cetona.

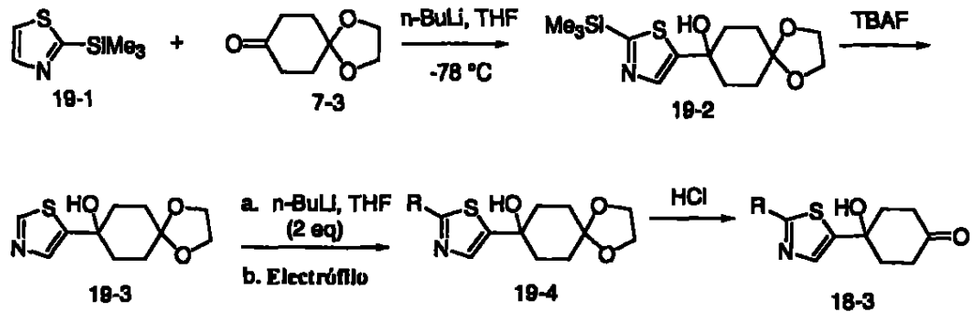
Esquema de Reacción 18



De forma alternativa, los compuestos de fórmula 18-3 pueden ser obtenidos siguiendo una secuencia resumida en el Esquema de Reacción 19. La litiación del 2-trimetilsililo protegido por tiazol 19-1 seguido por enfriamiento rápido con 7-3 proporciona aumento al intermediario 19-2. Después de

remover el grupo trimetilsililo usando TBAF, la litiación de 19-3 seguido por enfriamiento rápido con un electrofilo tal como alquilhaluro, aldehído, cetona isocianato, cloroformiato o carbonato proporciona el derivado de tiazol 5-R-sustituyente 19-4. El tratamiento de 19-4 con un ácido proporciona la cetona 18-3.

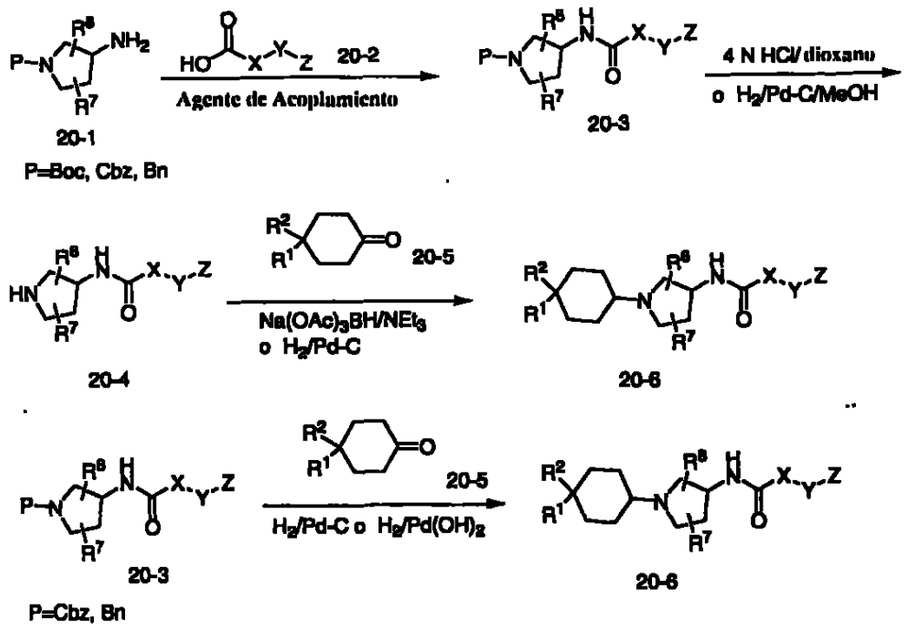
Esquema de Reacción 19



Los compuestos finales de la fórmula I pueden ser obtenidos ensamblando los intermediarios de 3-aminopirrolidina con los intermediarios de ciclohexanona como se muestra en el Esquema de Reacción 20. El acoplamiento de los derivados de 3-aminopirrolidina 20-1 con un ácido carboxílico de fórmula 20-2 usando un agente de acoplamiento tal como BOP, cloroformiato o EDC da origen a la amida 20-3. Después de remover el grupo protector (P) en el nitrógeno de pirrolidina usando un ácido o hidrogenación reductiva, aminación reductiva de la pirrolidina resultante 20-4 con una

cetona de fórmula **20-5** usando un agente de reducción tal como triacetoxiborohidruro de sodio o hidrogenación catalítica proporciona los compuestos objetivos de la fórmula **20-6**. De forma alternativa, los compuestos de fórmula **20-6** pueden ser obtenidos por aminación reductiva de **20-3** (P=Cbz, Bn) con una cetona de fórmula **20-5** vía hidrogenación usando un catalizador tal como Pd-C o Pd(OH)2.

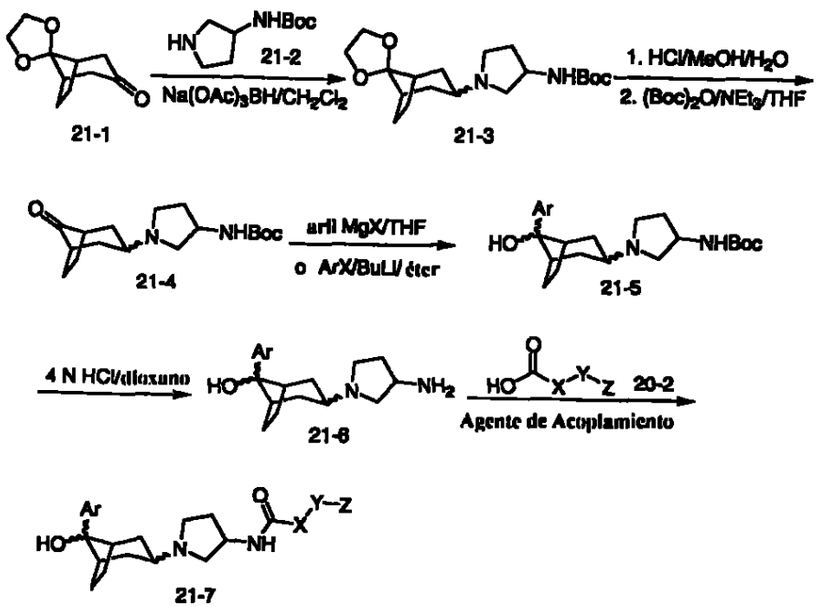
Esquema de Reacción 20



De forma alternativa, pueden ser sitetizados una variedad de compuestos finales de fórmula I usando los procedimientos resumidos en el esquema de reacción 21. La aminación reductiva de 3-terc-butoxicarbonilaminopirrolidina **21-2** con la cetona **21-1** (M. Povarny et al., *Tetrahedron*

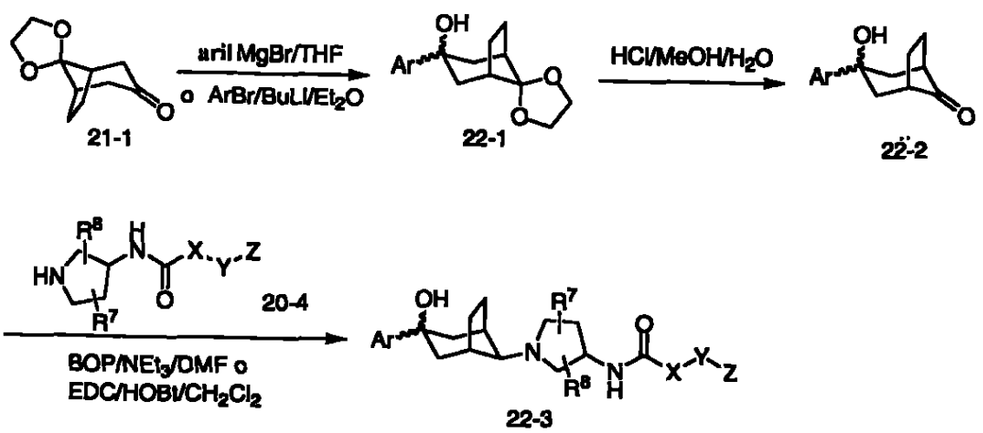
Lett., 1984, 25, 1311-1312) usando un agente de reducción tal como triacetoxiborohidruro de sodio proporciona el intermediario **21-3**. El tratamiento de **21-3** con un ácido en solución acuosa convierte el cetal a una cetona y remueve el grupo Boc simultáneamente. La amina resultante se hace reaccionar con dicarbonato de di-terc-butilo para dar el intermediario de aminocetona Boc protegido **21-4**. La adición de arilMgX o ArX/BuLi a la cetona **21-4** proporciona aumento al alcohol **21-5**. La remoción de Boc usando un ácido tal como 4N de HCl seguido por acoplamiento de la amina resultante **21-6** con un ácido carboxílico de fórmula **20-2** usando un agente de acoplamiento tal como BOP que proporciona los compuestos objetivo de fórmula **21-7**.

Esquema de Reacción 21



De forma alternativa, pueden ser preparadas una variedad de compuestos finales de fórmula I usando el método dado en el Esquema de Reacción 22. La adición de arilMgX o ArX/BuLi a la cetona 21-1 (M. Povarny et al. *Tetrahedron Lett.* 1984, 25, 1311-1312) produce el alcohol 22-1. El cetal en 22-1 se convierte a una cetona por tratamiento con un ácido tal como HCl en solución acuosa. La cetona resultante 22-2 se somete a una aminación reductiva con el intermediario de pirrolidina 20-4 usando un agente de reducción tal como triacetoxiborohidruro de sodio para dar los compuestos objetivos de la fórmula 22-3.

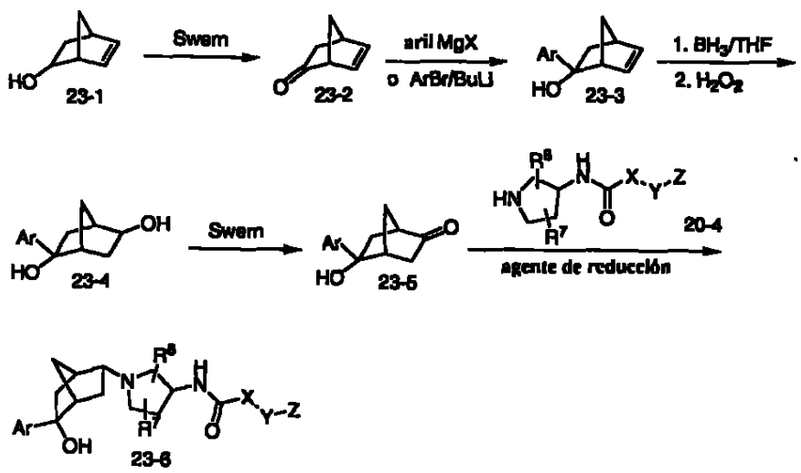
Esquema de Reacción 22



De forma alternativa, pueden ser sintetizadas una variedad de compuestos de fórmula I de conformidad con el Esquema 23. La oxidación Swern de 5-norbornen-2-ol (32-1) (G. T. Wang et al. *J. Org. Chem.* 2001, 66, 2052-2056) seguido por

adición de arilMgX o ArX/BuLi a la cetona resultante **23-2** proporciona aumento al alcohol terciario **23-3** (C. J. Collins, B.M. Benjamin, *J. Am. Chem. Soc.* 1967, 89, 1652-1661). La olefina en **23-3** es vonvertiro a un alcohol **23-4** por tratamiento con borano/peróxido de hidrógeno (C. J. Collins, B. M. Benjamin, *J. Org. Chem.* 1972, 37, 4358-4366). La oxidación Swern del alcohol proporcina la cetona **23-5** el cual se somete a una aminación reductiva con un derivado de pirrolidina **20-4** usando un agente de reducción tal como triacetoxiborohidruro de sodio para proporcionar los compuestos objetivos de fórmula **23-6**.

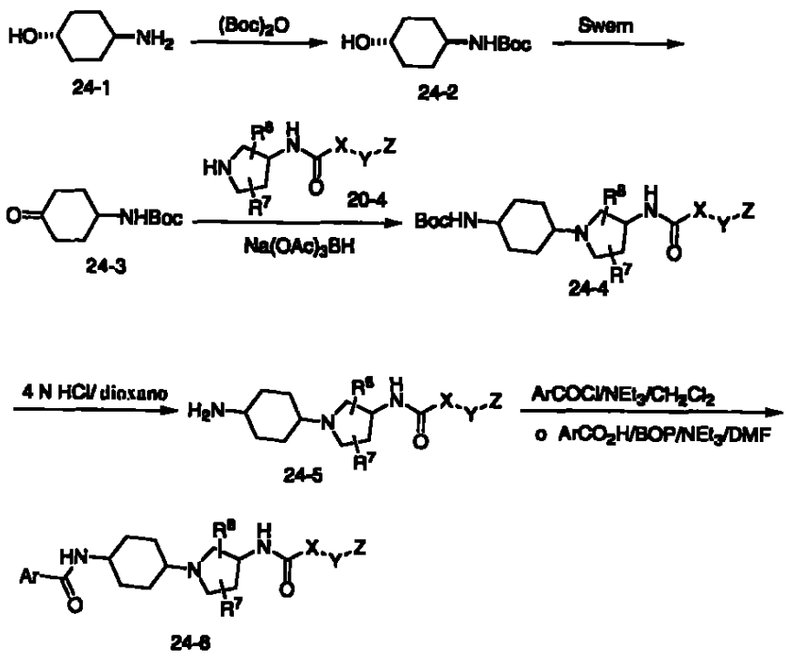
Esquema de Reacción 23



De forma alternativa, pueden ser sintetizados una variedad de compuestos de fórmula I usando el protocolo deacrito en el Esquema de Reacción 24. La reacción de trans-4-aminociclohexanol **24-1** con dicarbonato de di-terc-butilo

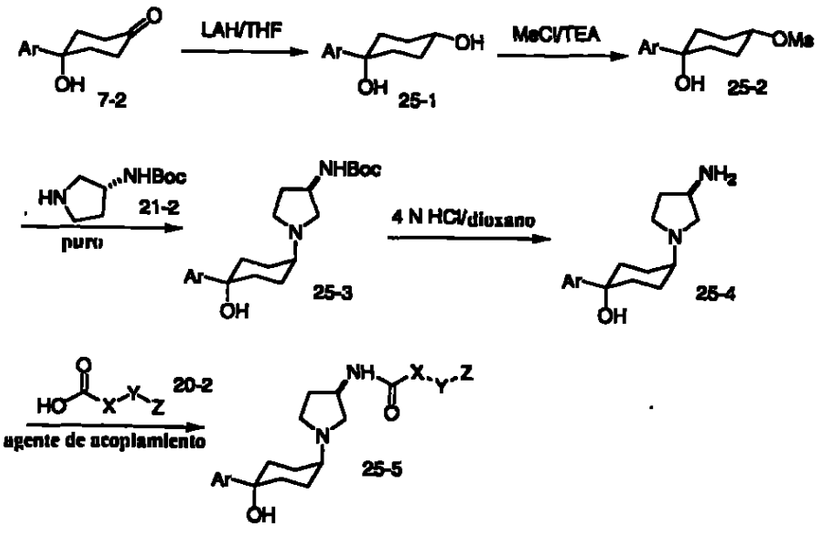
proporciona aumento a trans-4-terc-butoxicarbonilaminociclohexanol **24-2** el cual es sometido a una oxidación Swern para dar la cetona **24-3**. La aminación reductiva de la cetona **24-3** con un derivado de pirrolidina **20-4** usando un agente de reducción tal como triacetoxiborohidruro de sodio proporciona el intermediario **24-4**. Después de remover el Boc en **24-4** usando un ácido tal como 4N de HCl en dioxano, la amina resultante **24-5** es acilada con cloruro de ácido arilcarboxílico o ácido arilcarboxílico usando un agente de acoplamiento tal como BOP proporciona los compuestos objetivos de fórmula **24-6**.

Esquema de Reacción 24



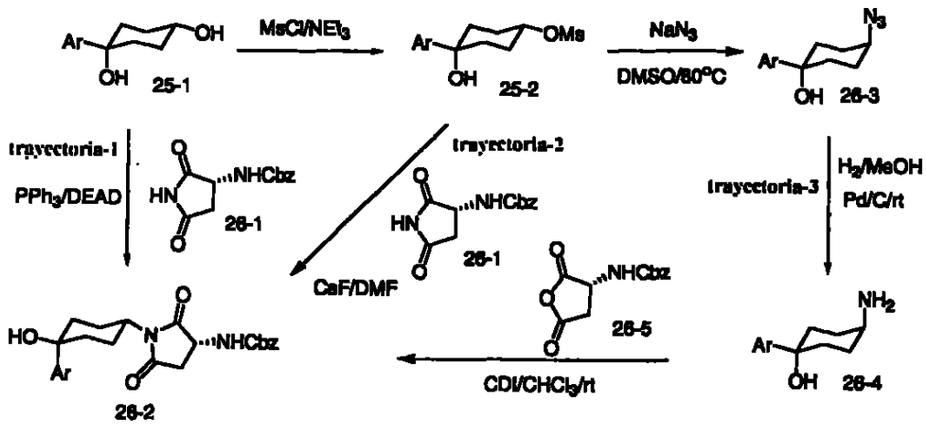
De forma alternativa, pueden ser generados compuestos de fórmula I vía la secuencia resumida en el Esquema de Reacción 25. La reducción del intermediario de cetona 7-2 usando un agente de reducción tal como hidruro de aluminio y litio o bohohidruro de sodio produce el cis diol 25-1. La mesilación selectiva puede ser llevada a cabo tratando 25-1 con un equivalente de cloruro de metansulfonilo para dar el mono-mesilato 25-2. El desplazamiento del mesilato con un derivado de 3-aminopirrolidina tal como 21-2 proporciona el derivado de ciclohexano trans-1,4-disustituido 25-3. La remoción del grupo Boc usando un ácido seguido del acoplamiento de la amina resultante con un ácido carboxílico de fórmula 20-2 proporciona los compuestos finales de la fórmula 25-5.

Esquema de Reacción 25



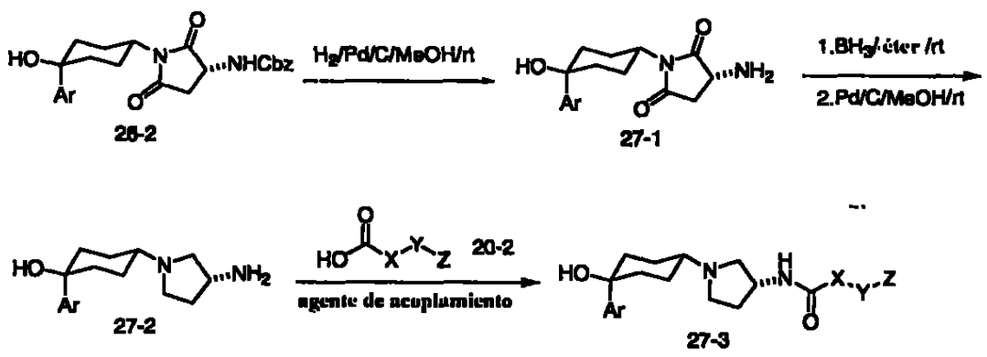
De forma alternativa, pueden ser sintetizados los compuestos de fórmula I como se describe en los Esquemas de Reacción 26-27. El intermediario 26-2 se puede obtener a través de tres formas (Esquema 26). La trayectoria 1 involucra un acoplamiento Mitsunobu del alcohol 25-1 con la sicinimida 26-1 el cual es preparado por tratamiento de D-aspargina con cloruro de tionilo/metanol (esterificación) seguido por ciclización usando una base tal como NaOH. La trayectoria 2 involucra desplazamiento del intermediaro de mesilato 25-2 con la sicinimida 26-1 en la presencia de una base tal como CsF. En la trayectoria 3, el mesiltato 25-2 se dezplaza con azida de sodio y el intermediario de azido resultante 26-3 se reduce a una amina (26-4) por hidrogenación. La abertura de anillo del anhídrido del ácido D-aspártico 26-5 con 26-4 seguido por cierre de anillo con carbonildiimidazol proporciona el intermediario 26-2.

Esquema de Reacción 26



La transformación del intermediario **26-2** a los productos finales **27-3** se puede lograr usando el método dado en el Esquema de Reacción 27. Después de remover el grupo Cbz en **26-2** por hidrogenación, la succinimida **27-1** se reduce a una pirrolidina por tratamiento con borano seguido por descomplexación vía hidrogenación. El acoplamiento de la amina resultante **27-2** con un ácido carboxílico de fórmula **20-2** usando un agente de acoplamiento tal como BOP, cloroformiato o EDC proporciona los compuestos finales de fórmula **27-3**.

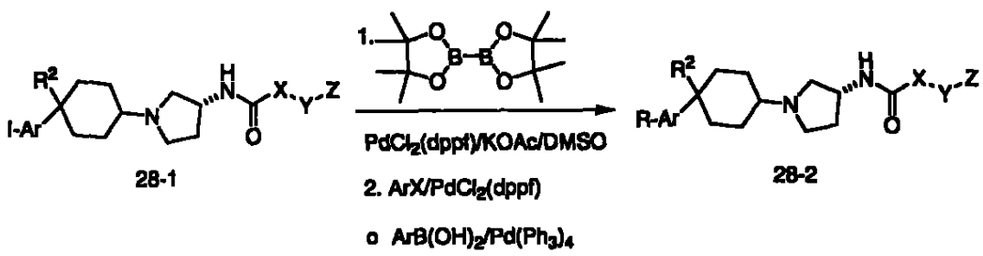
Esquema de Reacción 27



De forma alternativa, pueden ser preparados los compuestos finales de fórmula I usando un protocolo mostrado en el Esquema de Reacción 28. Cuando el residuo Ar en el ciclohexilo en **28-1** produce un grupo yodo, el yodo puede ser convertido a un éster del ácido boronico. El acoplamiento del éster del ácido resultante con ArX (X=Br, I) en la presencia

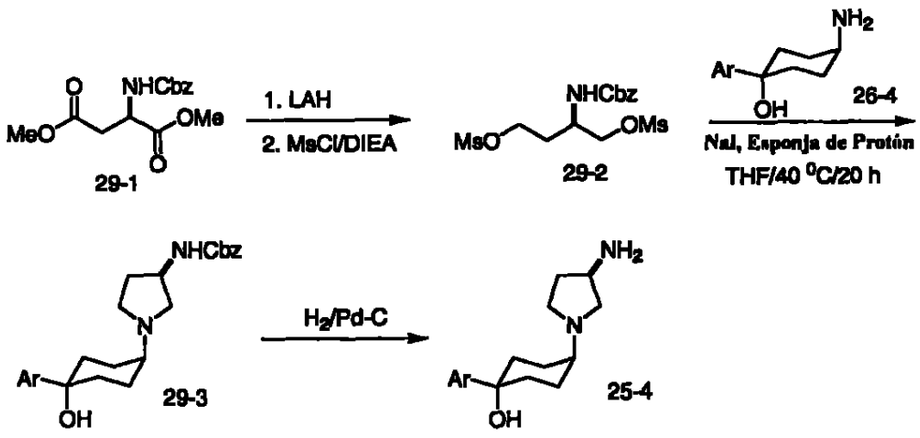
de $PDCl_2$(dppf) proporciona los compuestos R-sustituidos de fórmula **28-2**. De forma alternativa, se pueden obtener los compuestos de fórmula **28-2** por acoplamiento Suzuki de un ácido boronico con **28-1**.

Esquema de Reacción 28



De forma alternativa, los intermediarios de fórmula **25-4** se pueden obtener de conformidad con el Esquema de Reacción 29. La reducción del éster de dimetilo del ácido D-aspártico N-Cbz protegido **29-1** usando un agente de reducción tal como LAH seguido por el tratamiento del diol resultante con cloruro de metansulfonilo proporciona el dimesiltao **29-2**. El tratamiento del intermediario de amina **26-4** con el dimesilato **29-2** en la presencia de NaI y Proton Esponge produce el derivado de pirrolidina **29-3**. La remoción del grupo Cbz en **29-3** por hidrogenación usando un catalizador tal como Pd-C produce los intermediarios de fórmula **25-4**.

Esquema de Reacción 29



De forma alternativa, se pueden preparar los compuestos de fórmula I usando el protocolo delineado en el Esquema de Reacción 30. La aminación reductiva de un derivado de pirrolidina de fórmula **30-1** con una cetona derivada de fórmula **30-2** usando un agente de reducción tal como triacetoxiborohidruro de sodio proporciona el aumento al intermediario **30-3**. La desprotección del grupo protector P (P = Boc o Cbz) seguido por el acoplamiento de la amina resultante con un ácido carboxílico de fórmula **20-2** proporciona compuestos de fórmula **30-5**.

Los compuestos de la presente invención pueden ser moduladores del receptor MCP-1, por ejemplo, antagonistas, y pueden ser capaces de inhibir el enlace de MCP-1 a su receptor. Sorprendentemente, los compuestos bloquean la migración de células T in vitro, y tienen efectos dramáticos en refuerzo de células inflamatorias en modelos múltiples de

enfermedades inflamatorias. Por lo tanto, los compuestos de fórmula I se usan como agentes para el tratamiento de enfermedades inflamatorias, especialmente aquellas asociadas con acumulación de linfocitos y/o monocitos, tales como artritis, artritis reumatoide, esclerosis múltiple, dolor neuropático, ateroesclerosis y rechazo de transplante. Además, estos compuestos pueden ser usados en el tratamiento de trastornos de hipersensibilidad alérgica tal como asma y rinitis alérgica caracterizada por activación del basófilo y refuerzo de eosinófilos, así como para el tratamiento de restenosis y trastornos inmunes agudos o crónicos.

La modulación de la actividad del receptor de quimocina, como se usa en el contexto de la presente invención, está propuesta para abarcar antagonistas, agonistas, antagonismo parcial y/o agonismo parcial de la actividad asociada con el receptor de quimocina particular, preferiblemente el receptor CCR2. El término composición como se usa en este documento, está propuesto para incluir un producto que comprende los ingredientes específicos en las cantidades especificadas, así como cualquier producto el cual resulta, directamente o indirectamente, de la combinación de los ingredientes especificados en las cantidades especificadas. Por farmacéuticamente aceptable significa el portador, diluyente o excipiente que puede ser compatible con los otros ingredientes de la formulación y no nocivo para el

recipiente del mismo.

Los compuestos de fórmula I de la presente invención, y composiciones de los mismos son usados en la modulación de la actividad del receptor de quimocina, particularmente CCR2. Por consiguiente, los compuestos de la presente invención son aquellos los cuales inhiben al menos una función o característica de una proteína CCR2 de mamífero, por ejemplo, una proteína CCR2 de humano. La capacidad de un compuesto para inhibir tal función puede ser demostrada en un ensayo de enlace (por ejemplo, enlace de ligando o enlace de promotor), un ensayo de señalización (por ejemplo, activación de una proteína G de mamífero, inducción rápida de incremento transitorio en la concentración de citosolico libre de calcio) y/o función de respuesta celular (por ejemplo, estimulación de quimotaxis, exocitosis o mediadores inflamatorios liberados por leucocitos).

La invención se ilustra por los siguientes ejemplos, los cuales no están propuestos para ser limitantes en cualquier forma.

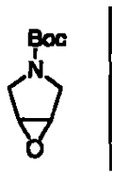
EJEMPLOS

Se pueden obtener los reactivos y solventes usados a continuación de fuentes comerciales tales como Aldrich Chemical Co. (Milwaukee, Wis., USA). Se reportaron resultados de espectrometría de masa como la relación de masa sobre el

cambio, seguido por la abundancia relativa de cada ión (en paréntesis). En tablas, se reportan valores solos m/e para el ión M+H (o, como se nota, M-H) que contiene el isotipo atómico más común. El isotipo original corresponde a la fórmula esperada en todos los casos.

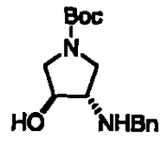
Ejemplo 1

Etapa A



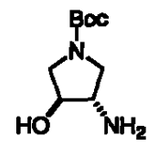
6-Oxa-3-azabiciclo[3.1.0]hexano-3-carboxilato de terc-Butilo. Se agregó por goteo una solución de 2,5-dihidropirrolcarboxilato de *terc*-butilo (5 g, 29.5 mmol) en CH_2Cl_2 (50 mL) a una solución de ácido 3-cloroperoxibenzóico (13.0g, 75.3 mmol) en CH_2Cl_2 (50 mL) enfriado en una baño helado. La mezcla se agitó en el baño helado por 30 minutos y a temperatura ambiente durante la noche. El sólido se filtró completamente. Lo filtrado se lavó dos veces con una solución de $Na_2S_2O_3$, $NaHCO_3$ y salmuera, se secó sobre $MgSO_4$, y se concentró. La cromatografía en gel de sílice eluyendo con EtOAc al 20% en hexanos proporcionó 4.75 g del compuesto deseado en un aceite. EM calculado $(M+H)^+$ 186, encontrado 186.

Etapa B



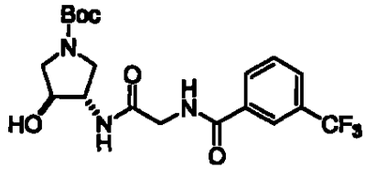
(3S,4S)-3-(Bencilamino)-4-hidroxipirrolidina-1-carboxilato terc-Butilo. Se agitó durante la noche a 85°C una solución de epóxido (4.6 g, 24.9 mmol) de la etapa A y bencilamina (5.2 g, 48.6 mmol). El solvente se removió por concentración bajo presión reducida para proporciona un sólido. El sólido se lavó con un solvente mezclado de EtOAc al 50%/hexanos para proporcionar 6.2 g del compuesto deseado. EM calculado (M+H)⁺293, encontrado 293.

Etapa C



(3S,4S)-3-amino-4-hidroxipirrolidina-1-carboxilato de terc-butilo. Se agitó bajo hidrógeno a 55 psi durante la noche una solución del intermediario (5.4 g, 18.5 mmol) de la etapa B, $Pd(OH)_2/C$ (0.3 g) en MeOH (200 mL). El catalizador se filtró completamente y lo filtrado se concentró para dar 3.7 g del producto deseado como un sólido. EM calculado (M+H)⁺203, encontrado 203.

Etapa D

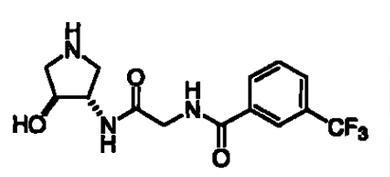


(3S,4S)-3-Hidroxi-4-[({[3-(trifluorometil)benzoil]amino}acetil-amino]pirrolidin-1-carboxilato de terc-butilo. Se agregó una solución declorhidrato del éster de glicinmetilo (11.5 g, 94 mmol) y trietilamina (100 mL) en agua (210 mL) y THF (65 mL) a una solución de cloruro de 3-(trifluorometil)benzoilo (21 g, 98.7 mmol) en tolueno (400 mL) enfriado en un baño helado. Después de ser agitada a temperatura ambiente por 8 horas, las dos fases se separaron. La capa de agua se extrajo con EtOAc. La fase orgánica combinada se lavó con $NaHCO_3$ y salmuera, se secó sobre $MgSO_4$ y se concentró. El residuo se recuperó en MeOH (150 mL) y THF (300 mL). A este se agregó una solución de NaOH 2N (300 mL). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche, se acidificó con HCl concentrado (pH=2), y se extrajo con EtOAc dos veces. La fase orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre $MgSO_4$ y se concentró. La cristalización de EtOAc/hexanos proporcionó 18 g del producto deseado ácido (3-trifluorometilbenzoilamino)acético como un sólido. EM calculado $(M+H)^+$248, encontrado 248.

Se agregó NEt_3 (4.2 mL, 30 mmol) seguido por BOP (5.8 g, 13 mmol) a una solución de ácido carboxílico (3.2 g,

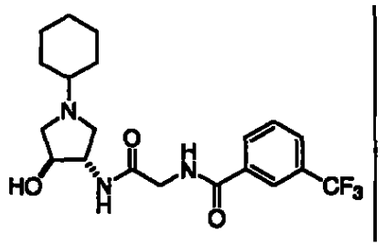
13 mmol) obtenido anteriormente y el alcohol de amino (2.02 g, 10 mmol) obtenido de la etapa C en DMF (15 mL) enfriado en un baño helado. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche. Se agregó salmuera (100 mL) a la mezcla. La solución se extrajo con EtOAc dos veces. La fase orgánica se lavó con $NaHCO_3$ y salmuera, se secó sobre $MgSO_4$ y se concentró. La cromatografía en gel de sílice eluyendo primero con EtOAc al 70%/hexanos y después con MeOH al 20%/EtOAc proporcionando 3.7 g del producto deseado como un sólido. EM calculado $(M+H)^+$432, encontrado 332 $(M+H-Boc)^+$.

Etapa E



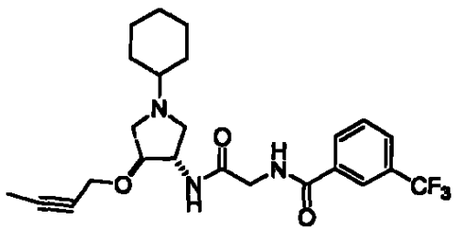
N-(2-{[3S,4S)-4-Hidroxipirrolidin-3-il]amino}-2-oxoetil)-3-(trifluorometil)benzamida. Se disolvió el producto (3.7 g, 8.6 mmol) de la etapa D en CH_2Cl_2 (10 mL) y TFA (10 ml). Después se agita a temperatura ambiente por 40 minutos, los volátiles se removieron por concentración bajo presión reducida para dar el producto deseado como un aceite. EM calculado $(M+H)^+$332, encontrado 446 $(M+H+TFA)^+$.

Etapa F



N-(2-{[(3S,4S)-1-Ciclohexil-4-hidroxipirrolidin-3-il]amino}-2-oxoetil)-3-(trifluorometil)benzamida. A una solución del intermediario (444 mg, 1 mmol) de la etapa E y ciclohexano (196 mg, 2 mmol) en THF (5 mL) se agregó NEt_3 (0.42 mL, 3 mmol) seguido por $Na(AOc)_3BH$ (424 mg, 2 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche y se vertió en una solución NaCl. La solución resultante se extrajo con EtOAc dos veces. Las capas de EtOAc combinadas se lavaron con $NaHCO_3$ y salmuera, se secó sobre $MgSO_4$ y se concentró. La purificación en gel de sílice proporciona 324 mg del producto deseado. EM calculado $(M+H)^+$414, encontrado 414.

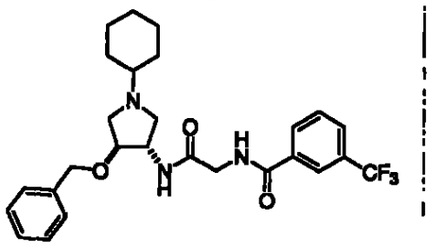
Ejemplo 2



N-(2-{[(3S,4S)-4-(But-2-il-1-iloxi)-1-ciclohexilpirrolidin-3-il]amino}-2-oxoetil)-3-(trifluorometil)benzamida. A una solución del compuesto del

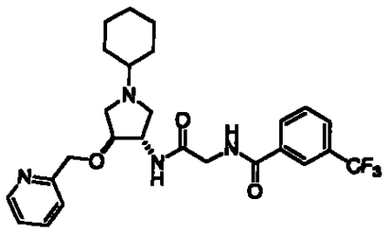
Ejemplo 1 (41 mg, 0.1 mmol) en THF (3 mL) enfriada en un baño helado, se agregó NaH (16 mg, 0.4 mmol) seguido por bromuro de 2-butinilo (9.6 μL, 0.11 mmol). Después es agitada en el baño helado por 3 horas, se agregó NH_4Cl saturado seguido por EtOAc. La capa de EtOAc se separó, se lavó con salmuera, se secó sobre $MgSO_4$ y se concentró. La purificación por CLAR de fase inversa proporciona el compuesto del título como un polvo. EM calculado $(M+H)^+$466, encontrado 466.

Ejemplo 3



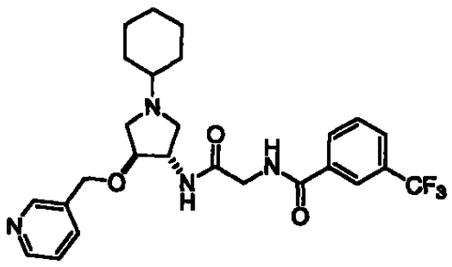
N-(2-{[(3S,4S)-(Bencilamino)-1-ciclohexilpirrolidin-3-il]amino}-2-oxoetil)-3-(trifluorometil)benzamida. El compuesto del título se preparó por alquilación del compuesto del Ejemplo 1 con bromuro de bencilo siguiendo el procedimiento descrito en el Ejemplo 2. EM calculado $(M+H)^+$504, encontrado 504.

Ejemplo 4



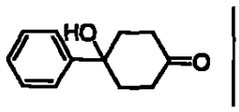
N-(2-{[(3S,4S)-1-ciclohexil-4-(piridin-2-ilmetoxi)pirrolidin-3-il]amino}-2-oxoetil)-3-(trifluorometil)benzamida. Se preparó el compuesto del título de una forma similar a aquella para el Ejemplo 3. EM calculado $(M+H)^+$505, encontrado 505.

Ejemplo 5



N-(2-{[(3S,4S)-1-ciclohexil-4-(piridin-3-ilmetoxi)pirrolidin-3-il]amino}-2-oxoetil)-3-(trifluorometil)benzamida. Se preparó el compuesto del título en una forma similar a aquella para el Ejemplo 3. EM calculado $(M+H)^+$505, encontrado 505.

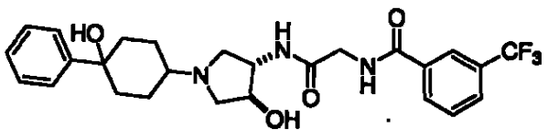
Ejemplo 6



4-Hidroxi-4-fenilciclohexanona. Se agregó una solución 1M de bromuro de fenilmagnesio en THF (20 mL, 20 mmol) a una solución de 1,4-ciclohexandiona (6.72 g, 60 mmol) en THF (100 mL) enfriada en un baño helado. La mezcla se

agitó a temperatura ambiente por 3 horas y se enfrió rápidamente con una solución de NH_4Cl. La solución resultante se extrajo con EtOAc tres veces. La fase orgánica combinada se lavó con salmuera, se secó sobre $MgSO_4$ y se concentró. La purificación en gel de sílice eluyendo con 1:1 de EtOAc/hexanos proporcionó 0.83 g (22%) del compuesto del título. EM calculado $(M+H)^+$190, encontrado 173 $(M+H-H_2O)^+$.

Etapa B

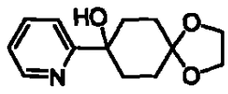


N-(2-{[(3S,4S)-4-Hidroxi-1-(4-hidroxi-4-fenilciclohexil)pirrolidin-3-il]amino}-2-oxoetil)-3-(trifluorometil)benzamida. Se agregó Na(OAc)3BH (424 mg, 2 mmol) a una solución de la cetona de la etapa A (198 mg, 1.1 mmol) y el intermediario de pirrolidina de la etapa E en el Ejemplo 1 (331 mg, 1 mmol) en THF. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche y se vertió en una solución NaCl. La solución resultante se extrajo con EtOAc dos veces. Las capas de EtOAc combinada se lavaron con $NaHCO_3$ y salmuera, se secó sobre $MgSO_4$ y se concentró. La purificación en gel de sílice proporcionó 150 mg del isómero de movimiento rápido (*trans* isómero, EM calculado $(M+H)^+$506,

encontrado 506) y 130 mg del isómero de movimiento lento (*cis* isómero, EM calculado $(M+H)^+$506, encontrado 506).

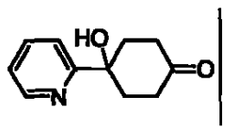
Ejemplo 7

Etapa A



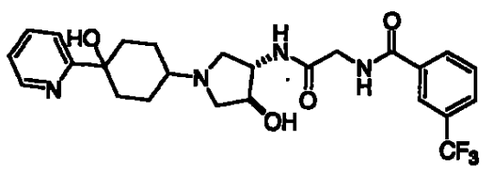
8-Piridin-2-il-1,4-dioxaspiro[4.5]decan-8-ol. Se agregó lentamente una solución de 2.5 M de butillitio (36 mL) a una solución de 2-bromopiridina (14 g, 88.6 mmol) en éter anhidro (300 mL) enfriada a -78°C. Después de la adición, la agitación se continúo a -78°C por 1 hora. A esto se agregó lentamente una solución de mono-etilen cetal de 1,4-ciclohexandiona (15 g, 96 mmol) en éter anhidro (300 mL). Cuando la adición se completó, la mezcla se dejó calentar a 0°C y la agitación continúo por 1 hora. La reacción se enfrió rápidamente por 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 proporcionó 7 g del producto deseado. El líquido madre se purificó en gel de sílice eluyendo con MeOH al 10%/EtAOc para dar 3 g del producto deseado. EM calculado $(M+H)^+$236, encontrado 236.0.

Etapa B



4-Hidroxi-4-piridin-2-ilciclohexanona. El producto anterior se disolvió en THF (30 mL) y una solución 3 N de HCl en agua (30 mL). La mezcla se agitó a 50°C por 3 horas. Después del enfriamiento a temperatura ambiente, se agregó $NaHCO_3$ a la solución con agitación hasta que no ocurrió burbujeo. La fase orgánica se separó y la capa acuosa se extrajo con THF 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. EM calculado $(M+H)^+$192, encontrado 192.

Etapa C

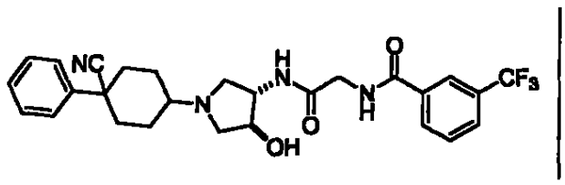


N-(2-{[(3S,4S)-4-Hidroxi-1-(4-hidroxi-4-piridin-2-ilciclohexil)pirrolidin-3-il]amino}-2-oxoetil)-3-(trifluorometil)benzamida. La aminación reductiva de la cetona de la etapa B con el derivado de pirrolidina de la etapa E en el Ejemplo 1 usando un procedimiento análogo a aquel descrito para el Ejemplo 6 proporcionó el compuesto del título. EM calculado $(M+H)^+$507; encontrado 507.

Se prepararon los siguientes compuestos siguiendo los procedimientos descritos en los Ejemplos 6 y 7.

Ejemplo #	R	EM (M+H)+
8	4-metilfenilo	520
9	3-metilfenilo	520
10	2-metilfenilo	520
11	4-bromofenilo	584
12	3-bromofenilo	584
13	4-clorofenilo	539
14	3-clorofenilo	539
15	4-trifluorometilfenilo	574
16	3-trifluorometilfenilo	574
17	2-trifluorometilfenilo	574
18	4-metoxifenilo	536
19	3-metoxifenilo	536
20	2-metoxifenilo	536
21	Piridin-3-ilo	507
22	Piridin-4-ilo	507
23	6-metoxipiridin-3-ilo	537
24	6-etoxipiridin-3-ilo	551
25	3,4-metilendioxifenilo	550

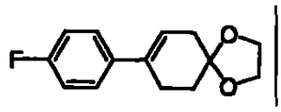
Ejemplo 26



N-(2-{[(3S,4S)-1-(4-ciano-4-fenilciclohexil)-4-hidroxipirrolidin-3-il]amino}-2-oxoetil)-3-(trifluorometil)benzamida. Se preparó el compuesto del título por aminación reductiva de 4-ciano-4-fenilciclohexanona con el intermediario de la etapa E en el Ejemplo 1 usando un procedimiento análogo a aquel descrito en el Ejemplo 6. EM calculado $(M+H)^+$515, encontrado 515.

Ejemplo 27

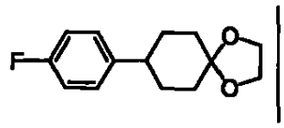
Etapa A



8-(4-Fluorofenil)-1,4-dioxaspiro[4,5]dec-7-eno. A una solución de mono-etilen cetal de 1,4-ciclohexandiona (8.1 g, 50 mmol) en THF (20 mL) a 10°C se agregó una solución 1 M de bromuro magnesio 4-fluorofenilo en THF (65 mL, 65 mmol). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente por 2 horas antes den enfriamiento rápido con solución de NH_4Cl saturado. La solución se extrajo con EtOAc 3 veces. La fase orgánica combinada se lavó con salmuera, se secó sobre $MgSO_4$ y se concentró. El residuo se recuperó en tolueno (80 mL). A esto se agregó monohidrato del ácido p-toluensulfónico (80 mg). La mezcla se agitó a reflujo con remoción de agua usando una trampa Dean-Stark por 2 horas. La solución resultante se lavó con NaHCO3 saturado y salmuera, se secó sobre $MgSO_4$ y se

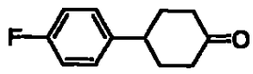
concentró. La purificación en gel de sílice eluyendo con EtOAc al 5%, 10% y después al 15% en hexanos proporcionó el compuesto del título (8.8 g, 75%) como un sólido. EM calculado $(M+H)^+$235, encontrado 235.

Etapa B



8-(4-Fluorofenil)-1,4-dioxaspiro[4,5]decano. El intermediario de la etapa A (8.8 g, 37.6 mmol) se disolvió en tolueno y a esto se agregó PtO_2 (0.5 g). La mezcla resultante se agitó bajo hidrógeno a presión atmosférica durante la noche. El catalizador se filtró completamente y lo filtrado se removió bajo presión reducida. La cromatografía instantánea en gel de sílice eluyendo con EtOAc al 5% y después 10% en hexanos proporcionó el compuesto del título (8.6 g, 98%) como un aceite. EM calculado $(M+H)^+$237, encontrado 237.

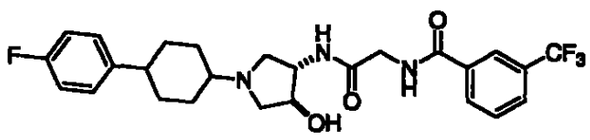
Etapa C



4-(4-Fluorofenil)ciclohexanona. Una solución del intermediario de la etapa B (8.6 g, 36.5 mmol) en tolueno (40 mL), THF (20 mL) y H_2SO_4 al 10% en agua (25 mL), se agitó a

reflujo durante la noche. Después del enfriamiento a temperatura ambiente, la capa orgánica se separó, se lavó con salmuera, se secó sobre $MgSO_4$ y se concentró. La cromatografía instantánea en gel de sílice eluyendo con EtOAc al 5% y después al 10% en hexanos proporcionó el compuesto del título (6.0 g, 86%) como un aceite. EM calculado $(M+H)^+$193, encontrado 193.

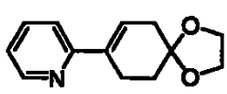
Etapa D



N-[2-({(3S,4S)-1-[4-(4-Fluorofenil)ciclohexil]-4-hidroxipirrolidin-3-il}amino)-2-oxoetil]-3-(trifluorometil)benzamida. El compuesto del título preparad por aminación reductiva de la cetona de la etapa C con el intermediario de la etapa E en el Ejemplo 1 usando un procedimiento análogo a aquel descrito por el Ejemplo 6. EM calculado $(M+H)^+$508, encontrado 508.

Ejemplo 28

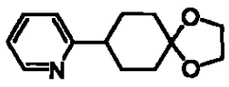
Etapa A



2-(1,4-Dioxaspiro[4.5]dec-7-en-8-il)piridina. El

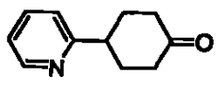
cetal (2 g, 8.5 mmol) obtenido de la etapa A, Ejemplo 7 se disolvió en piridina (40 mL) y la solución se enfrió en un baño helado. A esto se agregó $SOCl_2$ (3.1 mL, 42.5 mmol). La solución se dejo calentar a temperatura ambiente y la agitación continúo durante la noche. La reacción se enfrió rápidamente por adición de hielo y después agua. La solución resultante se extrajo con EtOAc tres veces. La capa de EtOAc combinada se secó sobre $MgSO_4$ y se concentró. La cromatografía instantánea en gel de sílice eluyendo con EtOAc de 0 hasta 55%/hexanos proporcionó 1,54 g del compuesto del título. EM calculado $(M+H)^+$218, encontrado 218.

Etapa B



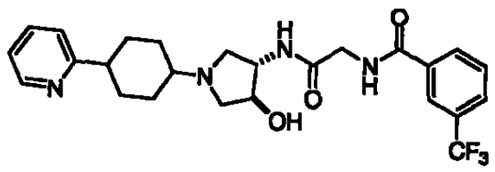
2-(1,4-Dioxaspiro[4.5]dec-8-il)piridina. La olefina (1.54 g, 7.1 mmol) obtenido anteriormente se disolvió en MeOH (40 mL) y se agregó Pd/C (160 mg). El sistema se hidrogenó a 53 psi por 3 horas. El catalizador se filtró completamente y lo filtrado se concentró para dar el compuesto del título. EM calculado $(M+H)^+$220, encontrado 220.

Etapa C



4-Piridin-3-ilciclohexanona. El cetal anterior se convirtió a cetona por tratamiento con HCl acuoso, siguiendo el procedimiento descrito en la etapa B, Ejemplo 7. EM calculado $(M+H)^+$176, encontrado 176.

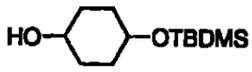
Etapa D



N-(2-{[(3S,4S)-4-Hidroxi-1-(4-piridin-2-ilciclohexil)pirrolidin-3-il]amino}-2-oxoetil)-3-(trifluorometil)benzamida. Se preparó el compuesto del título por aminación reductiva de la cetona obtenida anteriormente con el intermediario de pirrolidina obtenida de la etapa E, Ejemplo 1 usando un procedimiento análogo a aquel descrito por el Ejemplo 6. EM calculado $(M+H)^+$490, encontrado 490.

Ejemplo 29

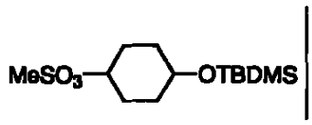
Etapa A



4-{[terc-Butil(dimetil)silil]oxi}ciclohexanol. A una solución de 1,4-ciclohexandiol (5 g, 43 mmol), imidazol (2.92 g, 43 mmol) y NEt_3 (7 mL) en CH_2Cl_2 (100 mL) enfriado en un baño helado, se agregó cloruro de *terc*-butildimetilsililo (6.47 g, 43 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente

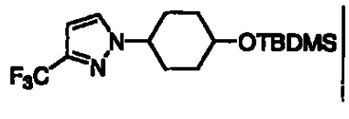
durante la noche. Se agregó agua y la fase orgánica se separó. La capa acuosa se extrajo con EtOAc. La fase orgánica combinada se secó sobre $MgSO_4$ y se concentró. La cromatografía en gel de sílice eluyendo con 3:1 de EtOAc/hexanos proporciona el compuesto del título (4.2 g, 42%) como un aceite. EM calculado $(M+H)^+$231, encontrado 231.

Etapa B



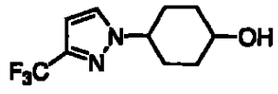
Metansulfonato de 4-{[terc-Butil(dimetil)silil]oxi}ciclohexilo. A una solución del intermediario de sililo obtenido de la etapa A en CH_2Cl_2 (40 mL) enfriada en un baño helado, se agregó NEt_3 (6 mL) seguido por cloruro de metansulfonilo (1.8 mL). Después de ser agitada a temperatura ambiente por 2 horas, la solución se diluyó con agua. La fase orgánica se evaporó y la capa de agua se extrajo con EtOAc. La fase orgánica se secó sobre $MgSO_4$ y se concentró. La purificación en gel de sílice eluyendo con 2:1 de EtOAc/hexanos produciendo el compuesto del título (4.6 g, 82%) como un aceite. EM calculado $(M+H)^+$309, calculado 309.

Etapa C



1-(4-{[terc-Butil(dimetil)silil]oxi}ciclohexil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol. A una solución de 3-trifluorometil-1H-pirazol (1.0 g, 7.35 mmol) en DMF (10 mL) enfriada en un baño helado, se agregó NaH (0.3 g, 60% en aceite mineral). La mezcla se agitó por 10 minutos antes se agregó el mesilato (1.13 g, 3.68 mmol) de la etapa B en DMF (5 mL). La agitación continúo a temperatura ambiente por 1 hora y después a 100°C durante la noche. Después de ser enfriada a temperatura ambiente, la solución se vertió en agua helada y se extrajo con EtOAc tres veces. El extracto combinado se lavó con salmuera, se secó sobre $MgSO_4$ y se concentró. La purificación en gel de sílice eluyendo con5:1 de EtOAc/hexanos proporcionó el compuesto del título (0.56 g, 44%) como un aceite. EM calculado $(M+H)^+$349, encontrado 349.

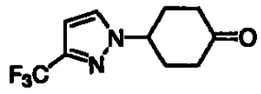
Etapa D



4-[3-(Trifluorometil)-1H-pirazol-1-il]ciclohexanol. El intermediario (0.56 g, 1.6 mmol) de la etapa C se disolvió en CH_2Cl_2 (10 mL) y a esto se agregó una solución 1 M de TBAF en CH_2Cl_2 (5 mL). Después se agitó a temperatura ambiente por 2 horas, la solución se diluyó con CH_2Cl_2. La solución resultante se lavó con salmuera, se secó sobre $MgSO_4$ y se concentró. La purificación en gel de sílice eluyendo con 2:1

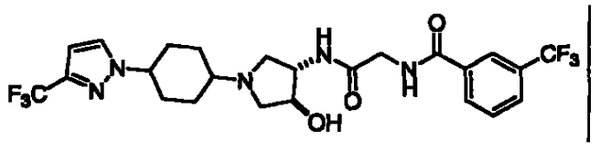
de EtOAc/hexanos proporcionó el compuesto del título (0.27 g, 71%) como un aceite. EM calculado $(M+H)^+$235, encontrado 235.

Etapa E



4-[3-(Trifluorometil)-1H-pirazol-1-il]ciclohexanona. A una solución de cloruro de oxalilo (0.25 mL, 2.88 mmol) en THF (10 mL) enfriada a -78°C, se agregó DMSO (0.3 mL, 4.23 mmol). La mezcla se agitó por 20 minutos y a esto se agregó una solución del alcohol de la etapa D (0.27 g, 1.15 mmol) en THF (2 mL) seguido por NEt_3 (1 mL, 7.1 mmol). Después se agitó a temperatura ambiente por 2 horas, la solución se diluyó con EtOAc. La solución resultante se lavó con salmuera, se secó sobre $MgSO_4$ y se concentró. La purificación en gel de sílice eluyendo con 2:1 de EtOAc/hexanos proporcionó el compuesto del título (0.22 g, 82%) como un aceite. EM calculado $(M+H)^+$233, encontrado 233.

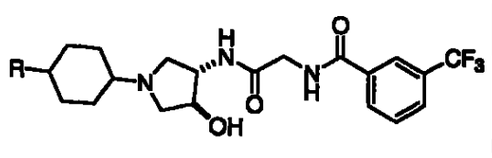
Etapa F



N-{2-[((3S,4S)-4-Hidroxi-1-{4-[3-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il]ciclohexil}pirrolidin-3-il)amino]-2-oxoetil}-

3-(trifluorometil)benzamida. El compuesto del título se preparó por aminación reductiva de la cetona a partir de la etapa E con el intermediario de pirrolidina de la etapa E, Ejemplo 1 usando un procedimiento análogo a aquel descrito por el Ejemplo 6. EM calculado $(M+H)^+$548, encontrado 548.

Se prepararon los siguientes compuestos usando los procedimientos análogos a aquellos descritos por los Ejemplos 27-29.

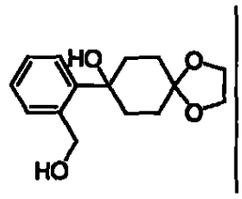


Ejemplo #	R	EM $(M+H)^+$
30	3-fluorofenilo	508
31	4-clorofenilo	523
32	3-clorofenilo	523
33	4-bromofenilo	568
34	3-bromofenilo	568
35	4-metilfenilo	504
36	3-metilfenilo	504
37	2-metilfenilo	504
38	4-metoxifenilo	520
39	3-metoxifenilo	520
40	Piridin-4-ilo	490
41	Piridin-3-ilo	490
42	5-metilpiridin-2-ilo	504
43	6-metilpiridin-2-ilo	504
44	Quinolin-4-ilo	540

45	3-metil-1H-pirazol-2-il	494
46	3,5-dimetil-1H-pirazol-1-ilo	508
47	4-trifluorometilfenilo	558
48	3-trifluorometilfenilo	558
49	3,4-metilendioxifenilo	524

Ejemplo 50

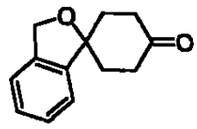
Etapa A



8-[2-(Hidroximetil)fenil]-1,4-dioxaspiro[4.5]decan-8-ol. A una solución de alcohol 2-bromobencílico (3.0 g, 16 mmol) en THF (40 mL) enfriado a -78°C, se agregó una solución 2.5 M de n-BuLi en hexanos (14.1 mL). La mezcla se agitó a -4°C por 1 hora y se enfrió hacia atras a -78°C. A esto se agregó una solución de mono-etilencetal de 1,4-ciclohexandiona (2.5 g, 16 mmol) en THF (10 mL) durante 15 minutos. La agitación se continúo a -78°C por 30 minutos y a -4°C por 1 hora. La reacción se enfrió por adición de una solución de NH_4Cl en agua. La solución resultante se extrajo con EtOAc tres veces. El extracto combinado se lavó con salmuera, se secó sobre $MgSO_4$ y se concentró. La purificación en gel de sílice eluyendo con MeOH al 5%/CH_2Cl_2 proporcionó el

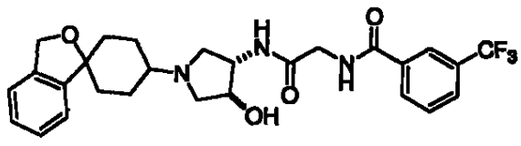
compuesto del título. EM calculado $(M+H)^+$265, encontrado 287 $(M+Na)^+$.

Etapa B



3H,4'H-Espiro[2-benzofuran-1,1'-ciclohexan]-4'-ona. El cetal se disolvió en TFA al 80%/CH_2Cl_2. Después se agitó a temperatura ambiente por 3.5 horas, la solución se concentró. El residuo se recuperó en EtOAc. La solución resultante se lavó con 1N de NaOH y salmuera, se secó sobre $MgSO_4$ y se concentró.

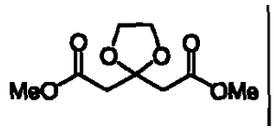
Etapa C



N-(2-{[(3S,4S)-4-Hidroxi-1-(3H-espiro[2-benzofuran-1,1'-ciclohexan]-4'-il)pirrolidin-3-il]amino}-2-oxoetil)-3-(trifluorometil)benzamida. El compuesto del título se obtuvo por aminación reductiva de la cetona de la etapa B con el intermediario de la etapa E en el Ejemplo 1 usando un procedimiento análogo a aquel descrito por el Ejemplo 6. EM $(M+H)^+$ 518, encontrado 518.

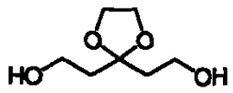
Ejemplo 51

Etapa A



2,2'-(1,3-Dioxolan-2,2-dil)diacetato de dimetilo. A una solución de 4.2 g (24 mmol) de 3-oxopentandioato de dimetilo y 2.7 ml (48 mmol) de etilenglico en 50 mL de cloruro de metileno, se agregó 12 mL (96 mmol) de TMSCl a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agitó a 50°C por 3 días. La reacción se enfrió con solución acuosa de $NaHCO_3$ saturada. La capa acuosa se extrajo con éter. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na_2SO_4, se evaporaron bajo presión reducida. La cromatografía en gel de sílice proporciona el producto deseado, 2,2'-(1,3-dioxolan-2,2-dil)diacetato de dimetilo (2.6 g, 12 mmol), rendimiento: 50%): EM (m/e): 219 $(M+1)^+$.

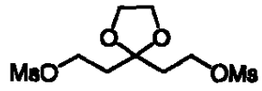
Etapa B



2,2'-(1,3-Dioxolan-2,2-dil)dietanol. A una solución de 2-6 g (12 mmol) de 2,2'-(1,3-dioxolan-2,2-dil)diacetato de dimetilo en 100 mL de THF secó, se agregó 1.4 g (36 mmol) de LAH a 0°C. La mezcla de reacción entonces se sometió a reflujo por 1 hora, se enfrió rápidamente con una solución de

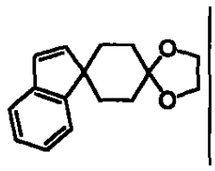
NaOH acuoso al 15% (3 mL) y agua 3 mL). La mezcla se agitó durante la noche, se filtró a través de celite. El residuo se lavó dos veces son THF (100 mLX2). La fase orgánica combinada se evaporó. La cromatografía en gel de sílice proporcionó 1.3 g (8.0 mmol, rendimiento: 66%) de 2,2'-(1,3-dioxolan-2,2-diil)dietanol: EM (m/e): 163 $(M+1)^+$.

Etapa C



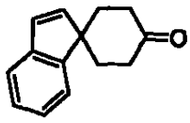
Dimetansulfonato de 1,3-dioxolan-2,2-diildietan-2,1-diilo. A una solución de 2,2'-(1,3-dioxolan-2,2-diil)dietanol (1.3 g, 8.0 mmol) en cloruro de trietilamina (100 mL) se agregó trietilamina (3.4 mL, 24 mmol) a temperatura ambiente. La solución se enfrió en forma descendente a -40°C y después se agregó por goteo cloruro de mesilo (1.65 mL, 20 mmol). La mezcla de reacción se agitó a -40°C por 30 minutos, después se calentó hasta 0°C en forma gradual. La reacción se enfrió rápidamente con una solución $NaHCO_3$ acuosa saturada. La capa acuosa se extrajo con cloruro de metileno. Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera, se secó sobre Na_2SO_4, después se evaporó para proporcionar el producto crudo, dimetansulfonato de 1,3-dioxolano-2,2-diildietano-2,1-diilo: EM (m/e): 319 $(M+H)^+$.

Etapa D



Diespiro[1,3-dioxolan-2,1'-ciclohexan-4',1''-indeno]. A una solución de indeno (0.5 g, 4.3 mmol) en THF (10 mL) enfriada en un baño helado, se agregó una solución 1 M de LHMDS en THF (8.6 m; 8.6 mmol). Después de ser agitado por 30 minutos, se agregó una solución del anterior dimesilato crudo en THF (5 mL). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche y se enfrió rápidamente por adición de agua fría. La solución resultante se extrajo con EtOAc dos veces. El extracto combinado se secó sobre $MgSO_4$ y se concentró. La purificación en gel de sílice eluyendo con 1:5 de EtOAc/hexanos proporcionó 250 mg (26%) del compuesto del título. EM calculado $(M+H)^+$ 243, encontrado 243.

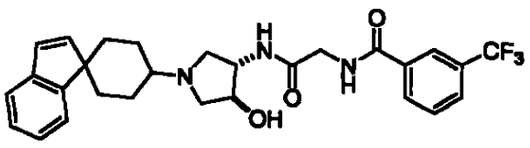
Etapa E



4H-Espiro[ciclohexan-1,1'-inden]-4-ona. A una solución del cetal de la etapa D (0.24 g, 1 mmol) en THF (3 mL) se agregó a una solución de 1N de HCl (3 mL). Después de ser agitada a temperatura ambiente durante la noche, la

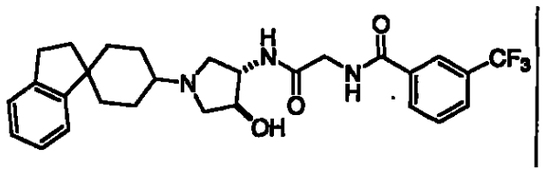
solución se diluyó con EtOAc y una solución de $NaHCO_3$ saturada. La fase orgánica se separó y la capa de agua se extrajo con EtOAc dos veces. La fase orgánica combinada se secó sobre $MgSO_4$ y se concentró. La purificación en gel de sílice eluyendo con 1:5 de EtOAc/hexanos proporcionó 170 mg (86%) del compuesto del titulo. EM calculado $(M+H)^+$ 199, encontrado 199.

Etapa F



N-(2-{[(3S,4S)-4-Hidroxi-1-espiro[ciclohexan-1,1'-inden]-4-ilpirrolidin-3-il]amino}-2-oxoetil)-3-(trifluorometil)benzamida. La aminación reductiva del intermediario de pirrolidina de la etapa E, Ejemplo 1 con la cetona de la etapa E, usando un procedimiento análogo a aquel descrito por el Ejemplo 6 proporcionó el compuesto del título. EM calculado $(M+H)^+$ 514, encontrado 514.

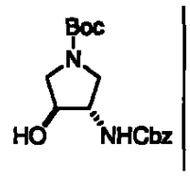
Ejemplo 52



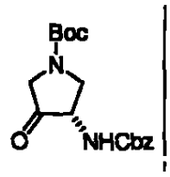
N-(2-{[(3S,4S)-1-(2',3'-Dihidroespiro[ciclohexan-1,1'-inden]-4-il)-4-hidroxipirrolidin-3-il]amino}-2-oxoetil)-3-(trifluorometil)benzamida. La hidrogenación del compuesto del Ejemplo 52 usando Pd/C como un catalizador, proporcionó el compuesto del título. EM calculado $(M+H)^+$ 516; encontrado 516.

Ejemplo 53

Etapa A

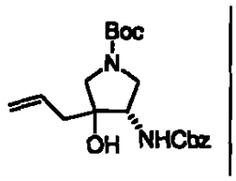


(3S,4S)-4-{[(Bencilamino)carbonil]amino}-4-hidroxipirrolidin-1-carboxilato de *terc*-butilo. A una solución de 1.4 g de la amina obtenida de la etapa C en el Ejemplo 1 (6.9 mmol) en THF (40 mL), se agregó 2.1 g.de CbzSu (8.4 mmol) seguido por Et3N (1.1 mL, 7.6 mmol). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche. El solvente se removió bajo vació. El residuo se recuperó en EtOAc/agua. Las dos fases se separaron y la fase de agua se extrajo con EtOAc. El orgánico combinado se secó sobre Na_2SO_4 y se concentró bajo vació. La cromatografía en columna en gel de sílice eluyendo con 2:1 de hexano/EtOAc proporcionó 1.6 g (68%) del compuesto del título. EM encontrado: 237.2 $(M-Boc+1)^+$, 336.9 $(M+H)^+$, 359.2 $(M+Na)^+$.



(3S)-3-{[(Benciloxi)carbonil]amino}-4-oxopirrolidin-1-carboxilato de *terc*-butilo. A una solución de 0.7 mL de cloruro de oxalilo en THF (10 mL) enfriado a -78°C, se agregó 1.5 mL de DMSO anhidro. Después de agitar por 5 minutos, se agregó una solución de 1.6 g del intermediario de alcohol de la etapa A en 20 mL de THF anhidro, lo cual fue seguido por adición de 2.3 mL de trietilamina. El baño frió se removió. La reacción se agitó a temperatura ambiente por 0.5 horas. La mezcla de reacción se enfrió rápidamente con 50/50 mL de EtOAc/agua. La fase acuosa se extrajo dos veces con EtOAc. La fase orgánica combinada se secó sobre Na_2SO_4 y se concentró bajo vació. La cromatografía en columna en gel de sílice usando 2:1 de hexano/EtOAc proporcionó 1.44 g del compuesto del título. EM $(M+H)^+$ 335.

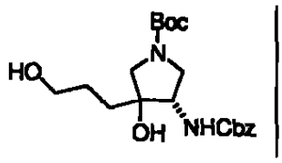
Etapa C



(4S)-3-Alil-4-{[(Benciloxi)carbonil]amino}-3-hidroxipirrolidin-1-carboxilato de *terc*-butilo. A una

solución de 1.44 g de la cetona de la etapa B en 20 mL de THF anhidro a 0°C, se agregó una solución de 6.2 mL de bromuro alilmagnesio 1 M. El color se tornó oscuro en seguida. Después de ser agitada a temperatura ambiente durante la noche, la mezcla de reacción se enfrió rápidamente con 50/50 mL de EtOAc/agua. La fase acuosa se extrajo dos veces con EtOAc. La fase orgánica combinada se secó sobre Na_2SO_4 y se concentró bajo vació. La cromatografía en columna en gel de sílice usando 3:1 ~2:1 de hexano/EtOAc como eluyente, proporcionó 0.85 g del compuesto del título. EM $(M+H)^+$ 377.

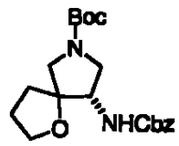
Etapa D



(4S)-4-{[(Benciloxi)carbonil]amino}-3-hidroxi-3-(3-hidroxipropil)pirrolidin-1-carboxilato de *terc*-butilo. A una solución de 0.85 g de alcohol de alilo de la etapa C en 20 mL de THF anhidro, se agregó una solución de 15 mL de 9-BBN a 0.5 N. La reacción se agitó por 2 días. Se agregó agua (0.5 mL) seguido con 1 mL de H_2O_2 al 30% y 1 mL de NaOAc/agua. Después de ser agitada por 1 hora, la fase orgánica se separó. La solución de agua se neutralizó con HCl y se extrajo con EtOAc dos veces. La fase orgánica combinada se secó sobre Na_2SO_4. El solvente se removió bajo vació. La

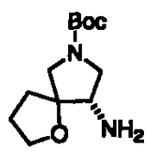
cromatografía en columna en gel de sílice usando EtOAc puro como eluyente, proporcionó 0.80 g del compuesto del título. EM $(M+H)^+$ 395.

Etapa E



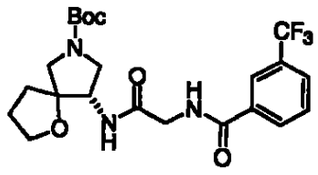
(9S)-9-{[(Benciloxi)carbonil]amino}-1-oxa-7-azaespiro[4.4]nonan-7-carboxilato de *terc*-butilo. A una solución de 0.80 g del giol de la etapa D en 15 mL de diclorometano a 0°C se agregó 0.2 mL de cloruro de metansulfonilo y 0.8 mL de trietilamina. Después de ser agitada por 1 hora, la mezcla se sometió a reflujo a 60°C durante la noche. El solvente se removió bajo vació. El residuo se recuperó en EtOAc/agua y las dos fases se separaron. La fase acuosa se extrajo con EtOAc dos veces. El orgánico combinado se secó sobre Na_2SO_4. El solvente se removió bajo vació. La cromatografía en columna de agel de sílice usando EtOAc al 15%/hexano para EtOAc al 100% como eluyente proporcionó 0.32 g del compuesto del título. EM $(M+H)^+$ 377.

Etapa F



(9S)-9-Amino-1-oxa-7-azaespiro[4.4]nonan-7-carboxilato de *terc*-butilo. La muestra obtenida anteriormente (0.3 g) se disolvió en 10 mL de metano. A esto se agregó 0.2 g de Pd/c. La mezcla se agitó bajo 1 atmósfera de H_2 bombeado durante la noche y se filtró. El solvente se removió bajo vació para dar 0.22 g del producto crudo. La cromatografía en columna en gel de sílice eluyendo con 2:1 EtOAc/MeOH proporcionó 0.13 g (64%) del compuesto del título. EM encontrado: 143.1 (M-Boc+1).

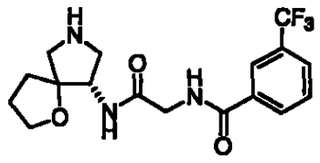
Etapa G



(9S)-9-[({[3-(Trifluorometil)benzoil]amino}-acetil)amino]-1-oxa-7-azaespiro[4.4]nonan-7-carboxilato de *terc*-butilo. A una solución de la amina de la etapa F (0.13 g, 0.54 mmol) y ácido (3-trifluorometilbenzoilamino)acético (0.133 g, 0.54 mmol) en DMF (7 mL) en un baño de hielo, se agregó el reactivo BOP (0.238 g, 0.54 mmol) seguido por trietilamina (0.5 mL, 3.5 mmol). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche. El solvente se removió a 60°C bajo vació completamente. El residuo se recuperó en una solución de EtOAc/$NaHCO_3$ acuosa. Las dos fases se

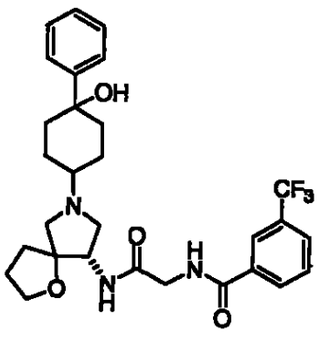
separaron y la fase acuosa de extrajo con EtOAc dos veces. La fase orgánica combinada se secó sobre Na_2SO_4 y se concentró bajo vació. La cromatografía en columna en gel de sílice eluyendo con EtOAc proporcionó 0.18 g (70%) del compuesto del titulo como una mezcla de dos diastereómeros. EM $(M+H)^+$ 472.

Etapa H



N-{2-[(9S)-1-Oxa-7-azaespiro[4.4]non-9-ilamino]-2-oxoetil}-3-(trifluorometill)benzamida. El intermediario de la etapa G (0.18 g) se mezcló con 5 mL de HCl/dioxano 4 N. La solución se agitó por 2 horas y se concentró bajo vació. EM $(M+H)^+$ 372.

Etapa I

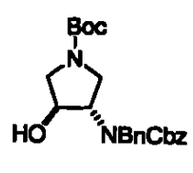


N-(2-{[(9S)-7-(4-Hidroxi-4-fenilciclohexilo)-1-oxa-7-azaespiro[4.4]non-9-il]amino}-2-oxoetil)-3-(trifluorometill)benzamida. A una solución de la amina de la

etapa H (90 mg, 0.243 mmol) y 4-hidroxi-4-fenil-ciclohexanona (43 mg, 0.226 mmol) en THF (5 mL) se agregó triacetoxiborohidruro de sodio (129 mg, 0.61 mmol) seguido por Et_3N (0.29 ml, 2 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche. El solvente se removió bajo vació. El residuo se recuperó en una solución EtOAc/$NaHCO_3$ acuosa. Las dos fases se separaron y la fase acuosa se extrajo con EtOAc dos veces. La fase orgánica combinada se secó (Na_2SO_4) y se concentró. La purificación por prep-CLAR proporcionó dos isómeros. EM: 546.6 $(M+H)^+$.

Ejemplo 54

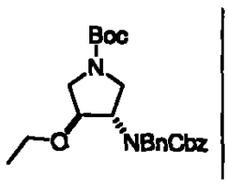
Etapa A



(3S,4S)-3-{Bencil[(benciloxi)carbonil]amino}-4-hidroxipirrolidin-1-carboxilato de *terc*-butilo. A una solución del intermediario de la Etapa B en el Ejemplo 1 (3.2 g, 11 mmol) y N-(benciloxicarboniloxi)succinimida (4.23 g, 11 mmol) en DMF (20 mL) se agregó NEt_3 (4.6 mL, 33 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche y se diluyó con agua. La solución resultante se extrajo con EtOAc tres veces. El extracto combinado se lavó con salmuera tres veces, se secó sobre $MgSO_4$ y se concentró. La purificación en

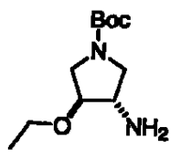
gel de sílice eluyendo con EtOAc al 30%/hexanos proporcionó el compuesto del título (2.5 g, 53%) como un aceite. EM calculado $(M+H)^+$ 427, encontrado 449 $(M+Na)^+$.

Etapa B



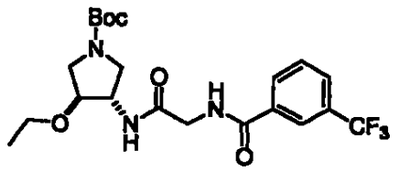
(3S,4S)-3-{Bencil[(benciloxi)carbonil]amino}-4-etoxipirrolidin-1-carboxilato de *terc*-butilo. A una solución del intermediario anterior (1 g, 2.3 mmol) en THF (6 mL) enfriada en un baño helado, se agregó NaH (184 mg, 4.6 mmol). Después la mezcla se agitó por 30 minutos, se agregó yodometano (0.96 mL, 12 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche y se enfrió rápidamente con una solución de NH_4Cl en agua. La solución resultante se extrajo con EtOAc tres veces. El extracto combinado se lavó con salmuera, se secó sobre $MgSO_4$ y se concentró. La purificación en gel de sílice eluyendo con EtOAc al 10% en hexanos proporcionó el compuesto del título (0.9 g, 90%) como un aceite. EM $(M+H)^+$ 455, encontrado 478 $(M+Na)^+$.

Etapa C



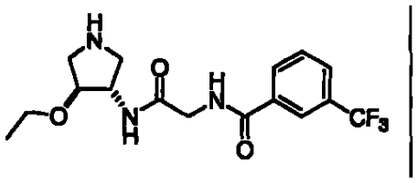
(3S,4S)-3-Amino-4-etoxipirrolidin-1-carboxilato de *terc*-butilo. El intermediario anterior (2.0 g , 4.5 mmol) se disolvió en MeOH. A esto se agregó $Pd(OH)_2$ en carbono (0.2 g). La mezcla se agitó bajo 55 psi durante la noche. El catalizador se filtró completamente y lo filtrado se concentró. EM calculado $(M+H)^+$ 231, encontrado 231.

Etapa D



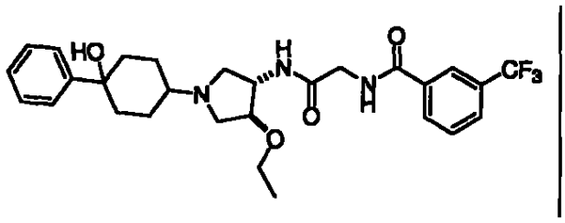
(3S,4S)-3-Etoxi-4-[({[3-(trifluorometil)benzoil]amino}acetil)amino]pirrolidin-1-carboxilato de *terc*-butilo. A una solución de la amina (1.0 g, 4.43 mmol) y ácido (3-trifluorometilbenzoilamino)acético (1.09 g, 4.43 mmol) en DMF (20 mL) enfriada en un baño helado, se agregó BOP (1.96 g, 4.43 mmol) seguido por NEt_3 (5 mL). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche y se concentró bajo presión reducida. El residuo se recuperó en EtOAc. La solución resultante se lavó con $NaHCO_3$ y salmuera, se secó sobre $MgSO_4$ y se concentró. La purificación en gel de sílice eluyendo con 2:1 de EtOAc/hexanos proporcionó el compuesto del título (1.8 g, 88%) como un sólido. EM $(M+H)^+$ 460, encontrado 460.

Etapa E



N-(2-{[(3S,4S)-4-Etoxipirrolidin-3-il]amino}-2-oxoetil)-3-(trifluorometil)benzamida. El intermediario anterior se disolvió en HCl 4N en dioxano (20 mL). Después de ser agitada a temperatura por 2 horas, el solvente se retiró completamente para dar un sólido. EM calculado $(M+H)^+$ 360, encontrado 360.

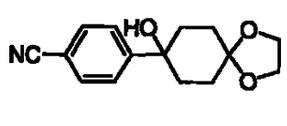
Etapa F



N-(2-{[(3S,4S)-4-Etoxi-1-(4-hidroxi-4-fenilciclohexil)pirrolidin-3-il]amino}-2-oxoetil)-3-(trifluorometil)benzamida. La aminación reductiva de la amina anterior con la cetona de la etapa A en el Ejemplo 6 usando un procedimiento análogo a aquel descrito en el Ejemplo 6 proporcionó el compuesto del título. EM calculado $(M+H)^+$ 534, encontrado 534.

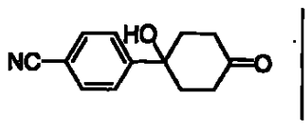
Ejemplo 55

Etapa A



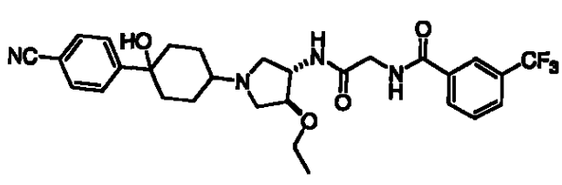
4-(8-Hidroxi-1,4-dioxaespiro[4.5]dec-8-il)benzonitrilo. Una solución de 4-bromobenzonitrilo (10 g, 0.055 mol) en 260 mL de THF seco y 70 mL de hexano bajo argón, se colectó a -100°C en un baño de nitrógeno líquido-Et_2O. Se agregó por goteo *n*-butillitio (34.3 mL, 0.055 mol, 1-6 M de solución en hexano) así que la temperatura interna no excede de -90°C. La solución naranja se agitó 10 minutos adicionales a -100°C hasta -95°C y después se trató por goteo durante 10 minutos con una solución de monoetilcetal de 1,4-ciclohexandiona (8.75 g, 0.055 mol) en 55 mL de THF seco, nuevamente de manera cuidadosa se mantuvo la temperatura debajo de -95°C. La mezcla de reacción se agitó por 10 minutos a -100°C hasta -95°C, de dejó calentar a 20°C y se vertió en agua helada (400 mL). La capa orgánica se separó, y la capa acuosa se extrajo dos veces con Et_2O (200 mL). Los extractos orgánicos se secaron sobre $MgSO_4$ y se evaporaron para dar 14.1 g de un sólido cristalino blanco. La trituración con Et_2O proporcionó 9.9 g (rendimiento al 70%) de cristales blancos: ^{1}HRMN ($CDCl_3$) δ 1.6-2.2 (8H, m, ciclohexano), 3.97 (4H, s, cetal), 7.63 (4H, s, Ar); EM: 260 $(M+1)^+$.

Etapa B



4-(1-Hidroxi-4-oxociclohexil)benzonitrilo. Se disolvió 4-(8-Hidroxi-1,4-dioxaespiro[4.5]dec-8-il)benzonitrilo (520 mg, 2.0 mmo) en el solvente mezclado de 10 mL de THF y 10 mL de una solución de HCl 1N acuosa a temperatura ambiente. La mezcla de reacción entonces se agitó a 60°C por 1 hora. La solución se enfrió de forma descendente a temperatura ambiente, se ajustó el pH 7-8 con una solución acuosa de $NaHCO_3$ saturada. La capa orgánica se separó, y la capa acuosa se extrajo dos veces con EtOAc (20 mL X 2). Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre $MgSO_4$ y se evaporaron para dar un residuo de aceite. La cromatografía en gel de sílice (grado de cromatografía instantánea) con acetato de etilo al 40%-hexano proporciona 410 mg (95%) del producto deseado: ^{1}HRMN ($CDCl_3$) δ 7.7 (2H, d, J=11.0 Hz), 7.42 (2H, d, J =10.7 Hz), 4.10 (H, s), 2.79-2.74 (2H, m), 2.63-2.49 (2H, m), 1.95-1.89 (2H, m), 1.67-1.59 (2H, m); EM: 216 $(M+H)^+$.

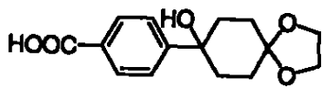
Etapa C



N-[2-({(3S,4S)-1-[4-(4-Cianofenil)-4-hidroxiciclohexil]-4-etoxipirrolidin-3-il}amino)-2-oxoetil]-3-(trifluorometil)benzamida. La aminación reductiva de la cetona anterior con el intermediario de la Etapa E en el Ejemplo 54 usando triacetoxiborohidruro de sodio como agente reducor proporciona el compuesto del título después de la cromatografía. EM: 559 $(M+1)^+$.

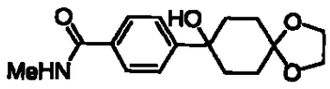
Ejemplo 56

Etapa A



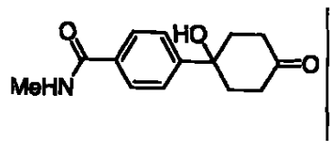
Ácido 4-(8-hidroxi-1,4-dioxaespiro[4.5]dec-8-il)benzóico. Una mezcla de 4-(8-hidroxi-1,4-diaxaespiro[4.5]dec-8-il)benzonitrilo (7.5 g, 0.029 mol) en 190 mL de 2-metoxietanol y 190 mL de NaOH 2.5 N se calentó en el baño a vapor por 15 horas. La solución se enfrió en un baño helado, se ajustó a pH 7-8 con HCl concentrado, y se evaporó a sequedad. Se agregó agua (375 mL), y el pH se ajustó a 2 con HCl. Lo sólido bronceado se filtró completamente y se lavó con agua para dar 7.6 g (rendimiento al 94%) de ácido 4-(8-hidroxi-1,4-dioxaespiro[4.5]dec-8-il)benzóico: ^{1}HRMN ($CDCl_3$) δ 1.6-2.3 (8 H, m, ciclohexano), 4.00 (4 H, s, cetal), 7.60 (2 H, s, Ar), 8.00 (2 H, Ar); EM: 279 $(M+1)^+$.

Etapa B



4-(8-Hidroxi-1,4-dioxaespiro[4.5]dec-8-il)-N-metibenzamida. Se disolvieron ácido 4-(8-hidroxi-1,4-dioxaespiro[4.5]dec-8-il)benzóico (560 mg, 2 mmol), metilamina (1.2 mL, 2.0 M de solución de THF), reactivo BOP (1.07 g, 2.4 mmol) y 0.8 mL (6 mmol) de trietilamina en 15 mL de DMF a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La cromatografía directa en gel de sílice (grado de cromatografía instantánea) con acetato de etilo al 50%-hexano proporciona 410 mg (70%) del producto deseado. ^{1}HRMN ($CDCl_3$) δ 7.76 (2 H, d, J = 11.2 Hz), 7.56 (2 H, d, J = 10.9 Hz), 5.01 (H, s), 3.90 (4 H, s), 3.37 (3 H, s), 2.80-2.75 (2 H, m), 2.60-2.45 (2 H, m), 1.95-1.90 (2 H, m), 1.63-1.52 (2 H, m); EM: 292 $(M+1)^+$.

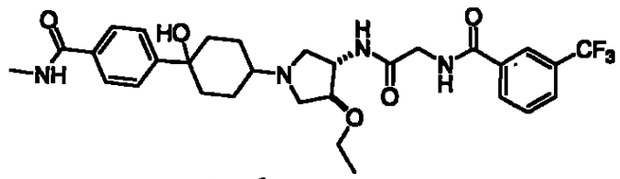
Etapa C



4-(1-Hidroxi-4-oxiciclohexil)-N-metilbenzamida. Se disolvió 4-(8-Hidroxi-1,4-dioxaespiro[4.5]dec-8-il)-N-metilbenzamida (410 mg, 1.4 mmol) en el solvente de la mezcla

de 7 mL de THF y 7 mL de una solución acuosa de 1N de HCl a temperatura ambiente. La mezcla de reacción después se agitó a 60°C por 1 hora. La solución se enfrió en forma descendente a temperatura ambiente, se ajustó a pH 7-8 con una solución acuosa de $NaHCO_3$ saturada. La capa orgánica se separó, y la capa acuosa se extrajo con EA (20 mL X 2). Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre $MgSO_4$ y se evaporaron para dar un residuo aceitoso. La cromatografía en gel de sílice (grado de cromatografía instantánea) con acetato de etilo al 40%-hexano proporcionó 410 mg (90%) del producto deseado: ^{1}HRMN ($CDCl_3$) δ 7.78 (2 H, d, J = 11.2 Hz), 7.51 (2 H, d, J = 10.9 Hz), 4.10 (H, s), 3.37 (3 H, s), 2.79-2.74 (2 H, m), 2.63-2.49 (2 H, m), 1.95-1.89 (2 H, m), 1.67-1.59 (2 H, m); EM: 248 $(M+1)^+$.

Etapa D

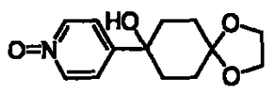


N-(2-{[(3S,4S)-4-Etoxi-1-(4-hidroxi-4-{4-[(metilamino)carbonil]fenil}ciclohexil)-pirrolidin-3-il]amino}-2-oxoetil)-3-(trifluorometil)benzamida. El compuesto del título se preparó por aminación reductiva de la cetona anterior con el intermediario de la Etapa E en el Ejemplo 54, usando triacetoxiborohidruro de sodio como agente reductor

seguido por cromatografía. EM $(M+H)^+$ 591.

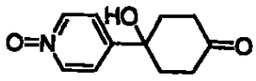
Ejemplo 57

Etapa A



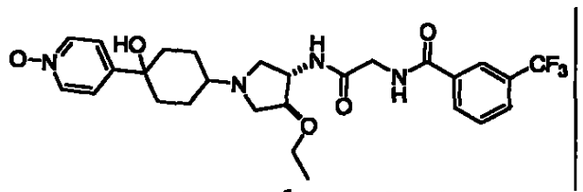
8-(1-Oxidopiridin-4-il)-1,4-dioxaespiro[4.5]decan-8-ol. A una solución de 2.35 g (10 mmol) de 8-piridin-4-il-1,4-dioxoespiro[4.5]decan-8-ol (preparada siguiendo el procedimiento descrito en el Ejemplo 7) en 20 mL de cloruro de metileno, se agregó 2.6 g (15 mmol) de mCPBA. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente por 1.5 horas. La cromatografía directa en gel de sílice proporcionó el compuesto del título (2.45 g, 98%).

Etapa B



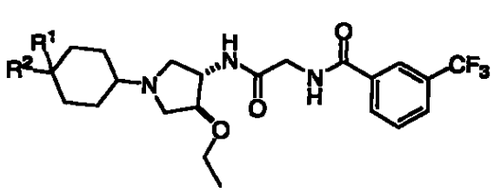
4-Hidroxi-4-(1-oxidopiridin-4-il)cyclohexanona. Se sintetizó el compuesto del título de 8-(1-oxidopiridin-4-il)-1,4-dioxaespiro[4.5]decan-8-ol usando el mismo procedimiento de desprotección típico.

Etapa C



N-[2-({(3S,4S)-4-Etoxi-1-[4-hidroxi-4-(1-oxidopiridin-4-il)ciclohexil]pirrolidin-3-il}amino)-2-oxoetil]-3-(trifluorometil)benzamida. El compuesto del título se preparó usando el procedimiento de aminación reductiva típico. EM $(M+H)^+$ 551.

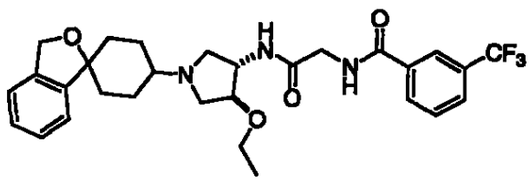
Se prepararon los siguientes compuestos siguiendo los procedimientos análogos a aquellos por los Ejemplos 54-57.



Ejemplo #	R^1	R^2	EM $(M+H)^+$
58	OH	4-metilfenilo	548
59	OH	4-metoxifenilo	564
60	OH	3-metoxifenilo	564
61	OH	4-fluorofenilo	552
62	OH	3-fluorofenilo	552
63	OH	4-clorofenilo	568
64	OH	3,4-metilendioxifenilo	578
65	OH	Piridin-2-ilo	535
66	OH	Piridin-3-ilo	535

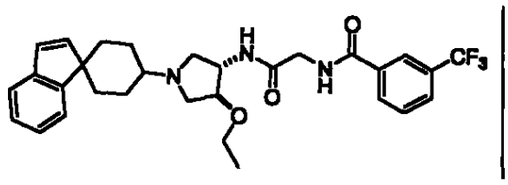
67	OH	Piridin-4-ilo	535
68	OH	4-metilpiridin-2-ilo	549
69	OH	5-metilpiridin-2-ilo	549
70	OH	6-metilpiridin-2-ilo	549
71	OH	6-metoxipiridin-3-ilo	565
72	OH	1-oxidopiridin-3-ilo	551
73	OH	1-oxidopiridin-2-ilo	551
74	OH	Quinolin-4-ilo	585
75	OH	3-cianofenilo	559
76	OH	3-(metilaminocarbonil)fenilo	591
77	H	Piridin-3-ilo	519
78	H	Piridin-4-ilo	519
79	H	Piridin-2-ilo	519
80	H	1-oxidopiridin-2-ilo	535
81	H	1-oxidopiridin-3-ilo	535
82	H	1-oxidopiridin-4-ilo	535
83	H	6-metoxipiridin-3-ilo	549
84	H	4-(morfolin-4-ilcarbonil)fenilo	631
85	H	5-(morfolin-4-ilcarbonil)piridin-2-ilo	632
86	H	6-(morfolin-4-ilcarbonil)piridin-3-ilo	632
87	H	4-(4-metilpiperazin-1-ilcarbonil)fenilo	644
88	H	3-metil-1H-pirazol-1-ilo	522
89	H	3-trifluorometil-1H-pirazol-1-ilo	576

Ejemplo 90



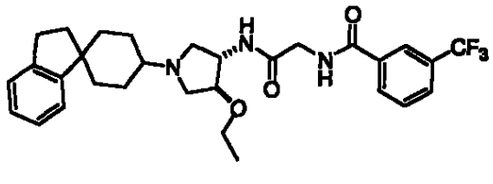
N-(2-{[(3S,4S)-4-Etoxi-1-(3H-espiro[2-benzofuran-1,1'-ciclohexan]-4'-il)pirrolidin-3-il]amino}-2-oxoetil)-3-(trifluorometil)benzamida. El compuesto del título se preparó usando una secuencia análoga descrita a aquella descrita por el Ejemplo 54. EM calculado $(M+H)^+$ 546, encontrado 546.

Ejemplo 91



N-(2-{[(3S,4S)-4-Etoxi-1-espiro[ciclohexan-1,1'-inden]-4-ilpirrolidin-3-il]amino}-2-oxoetil)-3-(trifluorometil)benzamida. El compuesto del título se preparó usando una secuencia análoga a aquella descrita por el Ejemplo 52. EM calculado $(M+H)^+$ 542, encontrado 542.

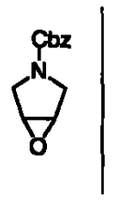
Ejemplo 92



N-(2-{[(3S,4S)-1-(2',3'-Dihidroespiro[ciclohexan-1,1'-inden]-4-il)-4-etoxipirrolidin-3-il]amino}-2-oxoetil)-3-(trifluorometil)benzamida. El compuesto del título se preparó usando una secuencia análoga a aquella descrita por el Ejemplo 54. EM calculada $(M+H)^+$ 544, encontrado 544.

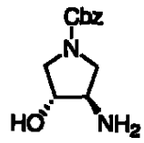
Ejemplo 93

Etapa A



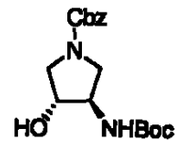
6-Oxa-3-azabiciclo[3.1.0]hexan-3-carboxilato de bencilo. A una solución de 30 g (133 mmol) de 3-pirrolin-1-carboxilato de bencilo en 700 mL de cloruro de metileno, se agregó 57.2 g (200 mmol) de mCPBA. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche y se enfrió rápidamente con 250 mL de una solución acuosa de $NaHSO_3$ al 20%. La fase orgánica se separó, y la capa acuosa se extrajo con cloruro de metileno dos veces (100 mLX2). Los extractos combinados se lavaron con una solución acuosa $NaHCO_3$ saturada dos veces (250 mLX2), salmuera, se secó sobre Na_2SO_4, se evaporó bajo presión reducida. La cromatografía en columna de gel de sílice con EtOAc al 40%-hexanos proporcionó el compuesto del título (24 g, 83%). EM $(M+H)^+$ 220.

Etapa B



(3S,4S)-3-Amino-4-hidroxipirrolidin-1-carboxilato de bencilo. A una solución de 20.7 g (94.4 mmol) de 6-oxa-3-azabiciclo[3.1.0]hexan-3-carboxilato de bencilo en 80 mL de metanol, se agregó 80 mL de hidróxido de amonio. La mezcla de reacción se agitó a 60°C durante la noche. La concentración de la mezcla de reacción bajo presión reducida proporciona un residuo aceitoso (22.3 g, 94.4 mol), el cual se uso directamente para la siguiente reacción de N-BOc-protección. EM $(M+H)^+$ 237.

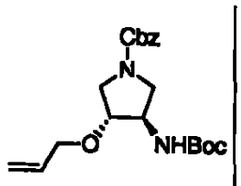
Etapa C



(3S,4S)-3-[(*terc*-Butoxicarbonil)amino]-4-hidroxipirrolidin-1-carboxilate. A una solución de 22.3 g (94.4 mmol) del anterior alcohol de amino en 200 mL de THF, se agregó 26.8 g (123 mmol) de di-terc-butildicarbonato y 17.1 mL (123 mmol) de trietilamina a 0°C. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La reacción se enfrió rápidamente con 100 mL de acetato de etilo

y 100 mL de agua. La fase orgánica se separó, y la capa acuosa se extrajo dos veces con acetato de etilo (100 mLX2). Los extractos combinados se lavaron dos veces con una solución acuosa de $NaHCO_3$ saturada (250 mLX2), salmuera, se secó sobre Na_2SO_4, se evaporó bajo presión reducida. La cromatografía en columna de gel de sílice con EtOAc al 70%-Hexanos proporcionó el compuesto del título (27.3 g, 86%). EM $(M+H)^+$ 337.

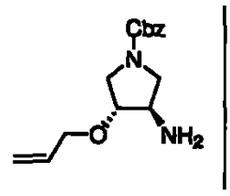
Etapa D



(3S,4S)-3-(Aliloxi)-4-[(*terc*-butoxicarbonil)amino] pirrolidin-1-carboxilato de bencilo. A una solución de 26 g (77 mmol) de 3-[(*terc*-butoxicarbonil)amino]-4-hidroxipirrolidin-1-carboxilato de bencilo en 120 mL de THF, se agregó 5 g (211 mmol) de hidruro de sodio a 0°C. La mezcla de reacción se agitó a 0°C por 1 hora, después se agregó 10 mL (115 mmol) de bromuro de alilo. La mezcla de reacción se calentó hasta temperatura ambiente y se agitó continuamente a temperatura ambiente durante la noche. Se agregó agua (50 mL) para enfriar rápidamente la reacción. La fase orgánica se separó, y la capa acuosa se extrajo dos veces con acetato de etilo (100 mLX2). Los extractos combinados se lavaron con

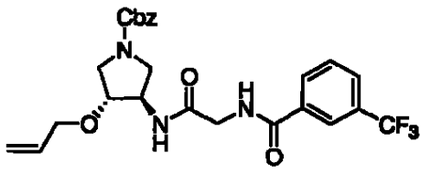
salmuera, se secaron sobre Na_2SO_4, se evaporó bajo presión reducida. La cromatografía en columna de gel de sílice con EtOAc al 25%-hexanos proporcionó el compuesto del título (21.3 g, 73%). EM $(M+H)^+$ 377.

Etapa E



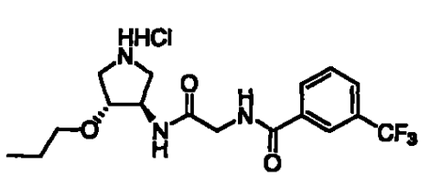
(3S,4S)-3-(Aliloxi)-4-aminopirrolidin-1-carboxilato de bencilo. A una solución de 21.3 g (56.6 mmol) de 3-(aliloxi)-4-[(*terc*-butoxicarbonil)amino]pirrolidin-1-carboxilato de bencilo en 125 mL de THF, se agregó 250 mL de HCl 4N en solución de dioxano. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente por 2 horas, se concentró bajo presión reducida para proporcionar un residuo aceitoso. Este residuo se disolvió en 200 mL de una solución acuosa de $NaHCO_3$ saturada. La mezcla se ajustó a pH 7-8, después se extrajo dos con acetato de etilo (100 mLX2). Los extractos combinados se lavaron con salmuera, se secó sobre Na_2SO_4, se evaporó bajo presión reducida para proporcionar un residuo aceitoso. La cromatografía en columna de gel de sílice con MeOH-EtOAc proporcionó el compuesto del título (10.5 g, 68%). EM $(M+H)^+$ 277.

Etapa F



(3S,4S)-3-(Aliloxi)-4-[({[3-(trifluorometil) benzoil]amino}acetil)amino]pirrolidin-1-carboxilato de bencilo. A una solución de 10 g (36 mmol) de 3-(aliloxi)-4-aminopirrolidin-1-carboxilato de bencilo en 150 mL de DMF se agregó 12 g (105 mmol) de N-metilmorfolina, 19 g (44 mmol) del reactivo BOP y 10 g (39 mmol) de los derivados del ácido de glicina a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La cromatografía directa en columna de gel de sílice con EtOAc al 50%-hexanos proporcionó el compuesto del título (14.5 g, 79.8%). EM (M+H)' 506.

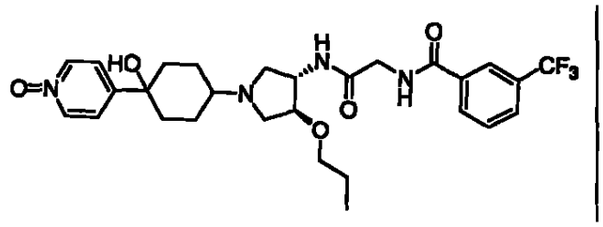
Etapa G



Clorhidrato de N-(2-Oxo-2-{[(3S,4S)-(4-propoxipirrolidin-3-il]amino}etil)-3-(trifluorometil)benzamida. A una solución de 3.7 g de 3-(aliloxi)-4-[({[3-(trifluorometil)benzoil]amino}acetil) amino]pirrolidin-1-carboxilato de bencilo en 35 mL de

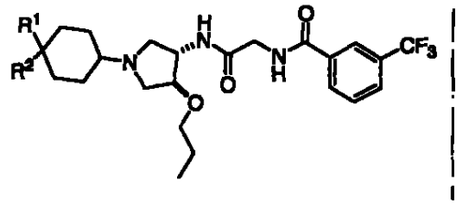
metanol, se agregó 3.6 mL de 6N de solución acuosa de HCl y 171 mg de Pd/C (10% en carbono). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente bajo nitrógeno (40 psi) durante la noche. La mezcla se filtró a través de celite y se concentró bajo presión reducida para dar el compuesto del título (1.73 g, 58%). EM $(M+H)^+$ 374.

Etapa H



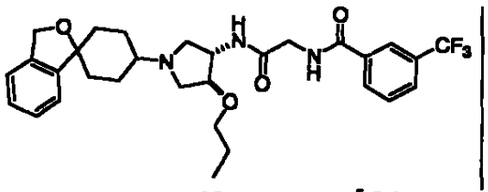
N-[2-({(3S,4S)-1-[4-Hidroxi-4-(1-oxidopiridin-4-il) ciclohexil]-4-propoxipirrolidin-3-il}amino)-2-oxoetil]-3-(trifluorometil)benzamida. Este compuesto se sintetizó de clorhidrato de N-(2-oxo-2-{[4-propoxipirrolidin-3-il]amino} etil)-3-(trifluorometil)benzamida y 4-hidroxi-4-(1-oxidopiridin-4-il)ciclohexanona de conformidad a procedimientos de aminación reductiva. EM (m/e): 565 $(M+1)^+$.

Se prepararon los siguientes compuestos siguiendo los procedimientos descrito por el Ejemplo 93.



Ejemplo #	R^1	R^2	EM $(M+H)^+$
94	OH	Fenilo	548
95	OH	4-metoxifenilo	578
96	OH	3,4-metilendioxifenilo	592
97	OH	Piridin-2-ilo	549
98	OH	Piridin-3-ilo	549
99	OH	Piridin-4-ilo	549
100	OH	Quinolin-4-ilo	599
101	OH	6-metoxipiridin-3-ilo	579
102	OH	4-metilpiridin-2-ilo	563
103	OH	5-metilpiridin-2-ilo	563
104	OH	6-metilpiridin-2-ilo	563
105	OH	6-metoxipiridin-2-ilo	579
106	OH	1-oxidopiridin-3-ilo	565
107	OH	Piridin-3-ilo	533
108	OH	Piridin-4-ilo	533
109	OH	3,5-dimetil-1H-pirazol-1-ilo	550
110	OH	3-metil-1H-pirazol-1-ilo	536
111	OH	1-oxidopiridin-3-ilo	549

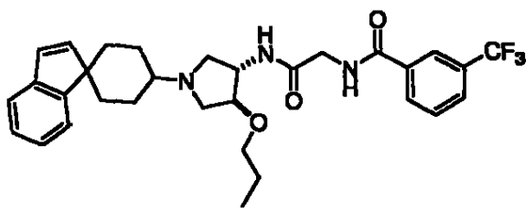
Ejemplo 112



N-(2-Oxo-2-{[(3S,4S)-4-propoxi-1-(3H-espiro[2-benzofuran-1,1'-ciclohexan]-4'-il)pirrolidin-3-il]amino}-etil)-3-(trifluorometil)benzamida. El compuesto del título se

preparó usando una secuencia análoga a aquella descrita por el Ejemplo 93. EM calculado $(M+H)^+$ 560, encontrado 560.

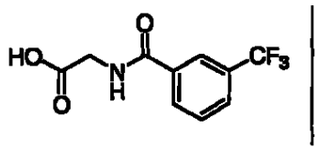
Ejemplo 113



N-(2-Oxo-2-{[(3S,4S)-4-propoxi-1-espiro-[ciclohexan-1,1'-inden]-4-ilpirrolidin-3-il]amino}etil)-3-(trifluorometil)benzamida. El compuesto del título se preparó usando una secuencia análoga a aquella descrita por el Ejemplo 93. EM calculado $(M+H)^+$ 556, encontrado 556.

Ejemplo 114

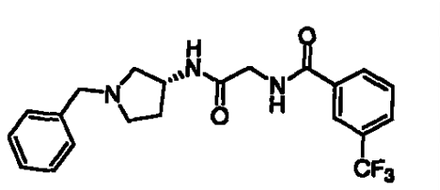
Etapa A



Ácido 3-trifluorometil-benzoilamino)acético. A una solución agitada rápidamente de glicina (15.014 g, 0.20 mo) en MeCN (400 mL) y 2 M de NaOH (250 mL) a 0°C se agregó lentamente una solución de cloruro de 3-(trifluorometil)-benzoilo (41.714 g, 0.20 mol) en 75 mL de MeCN durante 30 minutos. La solución amarilla obscura se agitó a 0°C por 30

minutos. La mezcla de reacción se acidificó con 3M de HCl a pH = 3, seguido por remoción de MeCN en evaporador rotatorio. La mezcla resultante entonces se extrajo con EtOAc (400 mL x 3). Las capas orgánicas combinadas se secaron, filtraron y concentraron para dar un sólido amarillo ligero (48.53 g), el cual se trituró con tolueno (500 mL). Después de la filtración, el producto sólido se lavó con tolueno frió hasta que lo filtrado fue incoloro. Después se secó bajo alto vació durante una semana, se proporcionó un producto en polvo blanco: 44.60 g (90%). EM ($M+H^+$) = 248.1. ^{1}HRMN (DMSO-d_6) 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).

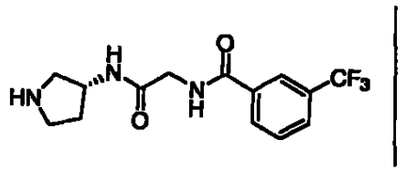
Etapa B



N-(2-{[(3R)-1-benzilpirrolidin-3-il]amino}-2-oXoetil)-3-(trifluorometil)benzamida. A una solución de ácido (3-trifluorometil-benzoilamino)acético (4.2 g, 17 mmol) y NMM (2.8 mL, 25.5 mmol) en THF seco (30 mL) a -10 hasta -15°C bajo N_2, se agregó lentamente isobutilcloroformiato (2.4 mL, 17.85 mmol) vía jeringa. La mezcla de reacción gradualmente llegó a ser rosa, 15 minutos después, se agregó por goteo una solución de (3R)-1-bencilpirrolidin-3-amina (3-0 g, 17 mmol)

en THF (15 mL) al anhídrido mezclado anteriormente durante 20 minutos, la temperatura de reacción se mantuvo a < -10°C. La mezcla de reacción llegó a ser color rojo oscuro, 1 hora después, la mezcla de reacción se dejó calentar a temperatura ambiente, y se enfrió rápidamente con agua (25 mL), se extrajo con EtOAc x 3, se secó, se filtró y se concentró para dar un sólido naranja. Se agregó y concentró MeCN para remover EtOAc. Después se agregó MeCN (15-20 mL) para proporcionar una suspensión, la cual se enfrió en un baño helado y se agitó por 30 minutos. Después de la filtración, el producto sólido se enjuagó con MeCN frió (10-15 mL) hasta que lo filtrado fue incoloro. Después se secó bajo alto vació durante la noche, se proporcionó un producto sólido amarillo pálido: 5.0 g (73%). EM $(M+H)^+$ = 406.2; ^{1}HRMN ($CDCl_3$) δ 8.16 (s, 1 H), 8.00 (dd, 1H), 7.78 (dd, 1H), 7.57 (m, 1H), 7.25 (m, 6H), 7.06 (m, 1H), 6.39 (m, 1H), 4.48 (m, 1H), 4.04 (d, 2H), 3.62 (d, 2H), 2.86 (m, 1H), 2.63 (m, 1H), 2. 57 (m, 1H), 2.36 (m, 2H).

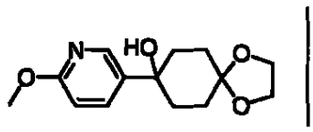
Etapa C



N-((R)-Pirrolidin-3-ilcarbamoilmetil)-3-trifluorometil-benzamida. A un matraz agitador Parr que contiene el compuesto de la etapa B (14.0 g, 34.5 mmol) se

disolvió en MeOH (50 mL), se agregó hidróxido de paladio (2.8 g, 20% en peso). La suspensión se agitó a temperatura ambiente bajo nitrógeno (55 psi) durante la noche. La mezcla se filtró a través de celite y se concentró para dar el compuesto del título como un sólido blanco; rendimiento 10.5 g, 97%; ^{1}HRMN ($CDCl_3$) δ 9.06 (t, 1H), 8.20 (m, 3H), 7.94 (d, 1H), 7.75 (t, 1H), 4.23 (m, 1H), 3.89 (d, 2H), 3.00-3.22 (m, 4H), 2.82 (m, 1H), 2.05 (m, 1H), 1.73 (m, 1H); EM *m/z* = 316.3 $(M+H)^+$.

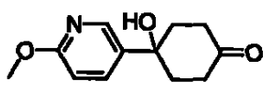
Etapa D



8-(6-Metoxi-piridin-3-il)-1,4-dioxa-espiro[4.5]-decan-8-ol. En un matraz de 3 cuellos secó, se disolvió 5-bromo-2-metoxipiridin (12.6 g, 67.2 mmol) en THF seco (130 mL) y se enfrió a -78°C bajo N_2. Se agregó por goteo 2.5 M de n-BuLi en hexanos (28.2 mL, 70.4 mmol) y la mezcla se agitó a -78°C por 50 minutos. Se agregó lentamente a una mezcla de piridina una solución de mono-etilen cetal de 1,4-ciclohexandiona (10.0 g, 64.0 mmol) en THF seco (25 mL). La mezcla resultante se agitó a -78°C por 80 minutos. La reacción se enfrió rápidamente con NH_4Cl saturado y se extrajo con CH_2Cl_2 (3x). Los extractos combinados se secaron

($MgSO_4$), se filtraron y concentraron para dar un aceite amarillo. La cromatografía instantánea en gel de sílice eluyendo con MeOH al 10%/CH_2Cl_2 proporcionó el compuesto del título como un sólido amarillo; rendimiento 16.5 g, 62.2 mmol, 97%; ^{1}HRMN ($CDCl_3$) δ 8.26 (s, 1H), 7.72 (d, 1H), 6.69 (d, 1H), 3.96 (t, 4H), 3.91 (s, 3H), 2.21 (s, 1H), 2.08 (m, 4H), 1.82 (m, 2H), 1.66 (m, 2H); EM *m/z* = 266.1 $(M+H)^+$.

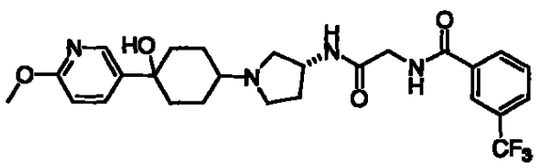
Etapa E



4-Hidroxi-4-(6-metoxi-piridin-3-il)-ciclohexanona.

A una solución del cetal de la etapa D (11.5 g, 43.3 mmol) en THF (100 mL) se agregó 3N de HCl (75 mL) y la solución se agitó durante la noche a temperatura ambiente. El pH de la solución se ajustó a ~11 por la adición de 3N de una solución de NaOH. Después de remover la mayoría del THF por evaporación rotatoria, lo acuoso se extrajo con CH_2Cl_2 (3x). Los extractos combinados se secaron ($MgSO_4$), se filtraron y concentraron para dar el compuesto del título como un sólido amarillo; rendimiento 8.2 g, 37.1 mmol, 86%; ^{1}HRMN ($CDCl_3$) δ 8.26 (s, 1H), 7.75 (d, 1H), 6.73 (d, 1H), 3.91 (s, 3H), 2.91 (m, 2H), 2.78 (s, 1H), 2.32 (m, 2H), 2.21 (m, 4H); EM *m/z* = 222.1.

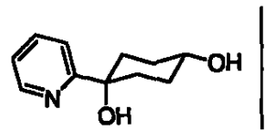
Etapa F



N-({(3R)-1-[4-Hidroxi-4-(6-metoxi-piridin-3-il)-ciclohexil]-pirrolidin-3-ilcarbamoil}-metil)-3-trifluorometil-benzamida. A un matraz seco que contiene una solución de N-((3R)-pirrolidin-3-ilcarbamoilmetil)-3-trifluorometil-benzamida (5.0 g, 15.9 mmol) en CH_2Cl_2 seco (1.0 L), se agregó la cetona de la etapa E (4.56 g, 20.6 mmol) seguido por triacetoxiborohidruro de sodio (6.72 g, 31.7 mmol). La mezcla resultante se agitó durante la noche a temperatura ambiente. La reacción se neutralizó con 1N de NaOH (250 mL) y se extrajo con CH_2Cl_2 (3x). Los extractos combinados se secaron ($MgSO_4$), se filtraron y concentraron para dar un aceite pegajoso. La cromatografía instantánea sobre gel de sílice eluyendo con NH_4OH al 1%/MeOH al 15%/EtOAc proporcionó el isómero deseado como un sólido blanco; rendimiento (solamente isómero polar menor) 3.68 g, 7.1 mmol, 45%. ^{1}HRMN ($CDCl_3$) δ 8.28 (s, 1H), 8.09 (s, 1H), 7.97 (d, 1H), 7.75 (dd, 2H), 7.55 (m, 2H), 6.90 (d, 1H), 6.72 (d, 1H), 4.44 (m, 1H), 4.12 (s, 2H), 3.92 (s, 3H), 2.87 (m, 1H), 2.65 (m, 2H), 2.27 (m, 4H), 2.11 (bs, 1H), 1.93 (m, 2H), 1.64 (m, 5H); EM *m/z* = 521.2 (M+H).

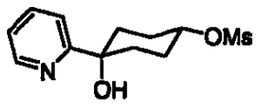
Ejemplo 15

Etapa A



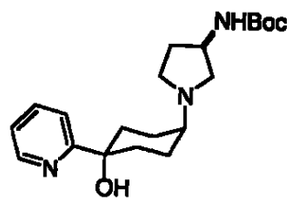
***cis*-1-Piridin-2-ilciclohexan-1,4-diol.** Se agregó THF (150 mL) a una solución de LAH (50 mL, 1.0 M en THF), en un matraz de 4 cuello de 1 L, y después se agregó por goteo una solución de 4-hidroxi-4-piridin-2-il-ciclohexanona (10.0 g, 52.3 mmol) en THF (100 mL) durante 1.5 horas. La temperatura de reacción fue alrededor de 30°C de principio a fin. La reacción se completó como se juzgó por el análisis CLAR y la CLAR también mostró una relación 1:9 de trans a cis diol. La reacción se enfrió rápidamente por adición lenta de agua (8 mL) y NaOH al 15% (2 mL), y la mezcla se filtró a través de celite. Lo filtrado se concentró para dar un aceite (10.1 g), el cual se sometió a cromatografía en gel de sílice (350 g), eluyendo con TEA al 1%/IPA al 5%/hexano (400 mL) y después TEA al 1%/IPA al 15%/tBME al 10%/hexano (6 L). Las fracciones apropiadas se combinaron y concentraron in vacuo para dar cis-1-piridin-2-ilciclohexan-1,4-diol (6.3 g, 63%) como un sólido blanco. CLEM: 194.3 (M+H, 100%). ^{1}HRMN ($CDCl_3$) δ 8.54 (dd, 1H), 7.72 (dd, 1H), 7.68 (dd, 1H), 7.39 (d, 1H), 5.09 (bs, 1H), 3.82-3.76 (m, 1H), 2.56-2.49 (m, 1H), 2.01-1.98 (m, 2H), 1.96-1.84 (m, 2H), 1.80-1.75 (m, 2H), 1.64-1.58 (m, 2H).

Etapa B



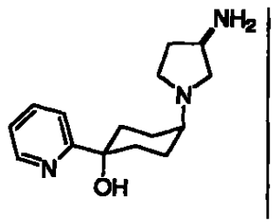
Metansulfonato de cis-4-Hidroxi-4-piridin-2-ilciclohexilo. A una solución del alcohol de la etapa A (6.3 g, 32.6 mmol) y TEA (13.6 mL, 97.8 mmol) en THF (100 mL) a 0°C, se agregó cloruro de mesilo (3.78 mL, 48.9 mmol). Después de ser agitada por 1.5 horas, la reacción se completó como se juzgó por CLEM. La reacción se enfrió rápidamente por adición de $KHCO_3$ al 20% (40 mL) y se extrajo con EtOAc (300 mL). La capa orgánica se lavó con $KHCO_3$ al 10%, después la solución salina se secó sobre sulfato de sodio y se concentró in vacuo. El residuo se cristalizó en tolueno (100 mL) a 70°C y lo sólido se secó con aire para proporcionar un sólido cristalino (5.25 g, 59.4%). CLEM: 272.3 ($M+H^+$, 100%); ^{1}HRMN ($CDCl_3$) δ 8.54 (d, 1H), 7.76 (dd, 1H), 7.35 (dd, 1H), 7.26 (dd, 1H), 5.20 (bs, 1H), 4.86-4.77 (m, 1H), 3.06 (s, 3H), 2.30-2.10 (m, 4H), 1.96-1.88 (m, 2H), 1.80-1.78 (m, 2H).

Etapa C



[(3R)-1-(*trans*-4-hidroxi-4-piridin-2-ilciclohexil) pirrolidin-3-il]carbamato de terc-butilo. El metansulfonato de 4-hidroxi-4-piridin-2-ilciclohexilo (0.245 g, 0.9 mmol) y (3R)-pirrolidin-3-ilcarbamato de *terc*-butilo (1.6 g, 8.59 mmol) se pesaron en un tubo de horno de microonda. La mezcla de reacción pura se colocó en el horno de microonda por 15 minutos a 71°C. La mezcla se sometió a cromatografía en gel de sílice eluyendo con NH_4OH al 1% en acetato de etilo/metanol (100/0 hasta 10/90), que proporciona [(3R)-1-(4-hidroxi-4-piridin-2-ilciclohexil)pirrolidin-3-il]carbamato de terc-butilo. LC/EM: 362.2 (M+H, 100%). ^{1}HRMN ($CDCl_3$) δ 8.52 (m, 1H), 7.70 (m, 1H), 7.43 (d, 1H), 7.19 (m, 1H), 4.86 (bs, 2H), 4.20 (bs, 1H), 2.82 (m, 1H), 2.68 (s, 1H), 2.56 (m, 1H), 2.40 (m, 1H), 2.31 (s, 1H), 2.27-2.17 (m, 3H), 2.04-1.98 (m, 2H), 1.78-1.74 (m, 3H), 1.61 (m, 2H), 1.46 (s, 9H).

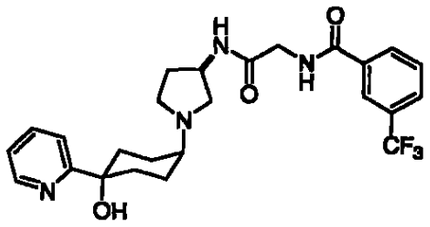
Etapa D



trans-4-[(3R)-3-Aminopirrolidin-1-il]-1-piridin-2-ilcyclohexanol. A [(3R)-1-(4-hidroxi-4-piridin-2-ilciclohexil)pirrolidin-3-il]carbamato de terc-butilo (50 mg, 0.14 mmol) se agregó 4.0M HCl en 1,4-dioxano (3 mL) a

temperatura ambiente. Después de ser agitada por 5 minutos, el producto se precipitó fuera. A la mezcla se agregó metanol (0.6 mL) y la solución llegó a ser principalmente clara con algún material de goma presente. La reacción se completó después de 2 ½ horas como se juzgó por CLAR y CLEM. Esta mezcla resultante se concentró para dar sal de HCl de 4-[(3R)-3-aminopirrolidin-1-il]-1-piridin-2-ilciclohexanol (72 mg, 99%). LC/EM: 262.1 (M+H, 100%).

Etapa E

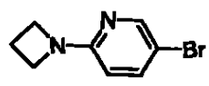


N-(2-{[(3R)-1-(4-Hidroxi-4-piridin-2-ilciclohexil) pirrolidin-3-il]amino}-2-oxoetil)-3-(trifluorometil)... benzamida. A una solución de 4-[(3R)-3-aminopirrolidin-1-il]-1-piridin-2-ilciclohexanol (69 mg, 0.26 mmol) en THF anhidro (5 mL) se agregó TEA (0.10 mL) y otra solución de (3-trifluorometil-benzoilamino)-acético (60 mg, 0.24 mmol), clorhidrato de N-(3-dimetilaminopropil)-N'-etilcarbodiimida (50 mg, 0.26 mmol) en THF (5.0 mL) a temperatura ambiente, y después se agregó DMF (0.07 mL) y TEA adicional (0.05 mL) para lograrlo en toda la solución. La reacción se agitó a temperatura ambiente y se enfrió rápidamente con agua (25 mL)

y se extrajo con acetato de etilo (4 X 35 mL). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de sodio, se filtró y el solvente se removió bajo presión reducida. El residuo se sometió a cromatografía en gel de sílice eluyendo con NH_4OH al 1% en acetato de etilo/metanol (100/0 hasta 10/90), seguido por purificación en CLAR, eluyendo con TFA al 0.05% en CH_3CN/agua, para producir la sal de TFA de bis(trifluoroacetato) de N-(2-{[(3R)-1-(4-hidroxi-4-piridin-2-ilciclohexil)pirrolidin-3-il]amino}-2-oxoetil)-3-(trifluorometil)benzamida (68 mg, 57%). LRMS; 491 (M+H, 100%). ^{1}HRMN (CD_3OD) δ 8.20 (s, 1H), 8.12 (d, 1H), 7.85 (d, 1H), 7.67 (t, 1H), 6.96 (s, 2H), 4.37 (m, 1H), 4.01 (s, 2HH), 2.88 (m, 1H), 2.77 (m, 1H), 2.61 (m, 1H), 2.52 (m, 2H), 2.44 (q, 1H), 2.21 (m, 2H), 1.96 (m, 2H), 1.65 (m, 3H), 1.40 (m, 2H).

Ejemplo 116

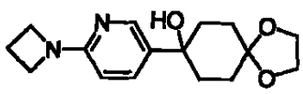
Etapa A



2-Azetidin-1-il-5-bromopiridina. Una mezcla de sal de HCl de axetidina (590 mg, 6.3 mmol), 5-bromo-2-fluoropiridina (1.11 g, 6.3 mmol), Cs_2CO_3 (4.1 g, 12.6 mmol) y DMSO (7 mL) se agitó y calentó a 95°C por 20 horas. La mezcla de reacción se enfrió y filtró. Lo sólido se trató con H_2O,

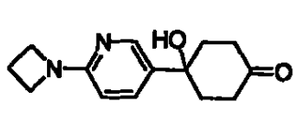
se extrajo con CH_2Cl_2 x 3. Las capar orgánicas combinadas se secaron, se filtraron para proporcionar 1.15 gramos (86%) del producto deseado como un sólido amarillo ligero. EM $(M+H)^+$ = 213.0/215.0. ^{1}HRMN ($CDCl_3$) δ 8.18 (d, 1 H), 7.50 (dd, 1H), 6.18 (d, 1H), 4.03 (t, 4H), 2.40 (q, 2H).

Etapa B



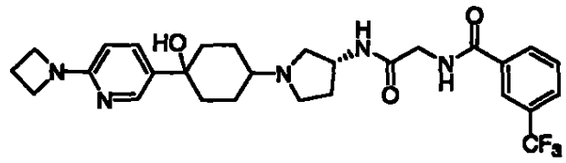
8-(6-Azetidin-1-ilpiridin-3-il)-1,4-dioxaespiro[4.5]decan-8-ol. Se disolvió 2-azetidin-1-il-5-bromopiridina (64 mg, 0.30 mmol) en THF seco (1.5 mL) y se enfrió a -78°C, seguido por la adición de *n*-BuLi (0.196 mL, 1.6 M en hexanos). Treinta minutos más tarde, se agregó por goteo una solución de mono-etilencetal de 1,4-ciclohexandiona (44.6 mg, 0.286 mmol) en THF seco (0.2 mL) a -78°C con agitación constante. Una hora más tarde, la reacción se enfrió rápidamente con NH_4Cl (ac) y se calentó lentamente a temperatura ambiente. La capa acuosa se extrajo con CH_2Cl_2 x 3, se secó, se filtró y concentró para dar un crudo, el cual se purificó por cromatografía en columna instantánea (EtOAc al 100%) para proporcionar 35 mg (43%) del producto sólido blanco. EM $(M+H^+)$ = 291.1.

Etapa C



4-(6-Azetidin-1-ilpiridin-3-il)-4-hidroxiciclohexanona. Se disolvió 8-(6-Azetidin-1-ilpiridin-3-il)-1,4-dioxaespiro[4.5]decan-8-ol (35 mg) en THF (1.2 mL), y después se agregó 3M de HCl (0.8 mL) a temperatura ambiente. La solución resultante se agitó a temperatura ambiente por 2 horas, después de basificó con 6 N de NaOH en un baño helado a PH = 10.. La capa acuosa se extrajo con CH_2Cl_2 x 3. Las capas orgánicas combinadas se secaron, filtraron y evaporaron de forma rotatoria para proporcionar 28 mg (97%) del producto sólido blanco y/o purificación adicional. EM ($M+H^+$) = 247.0.

Etapa D

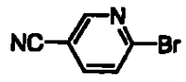


N-[2-({3R)-1-[4-(6-Azetidin-1-ilpiridin-3-il)-4-hidroxiciclohexil]pirrolidin-3-il}amino)-2-oxoetil]-3-(trifluorometil)benzamida. A una solución de 4-(6-azetidin-1-ilpiridin-3-il)-4-hidroxiciclohexanona (115 mg, 0.467 mmol) y N-((R)-pirrolidin-3-ilcarbonilmetil)-3-trifluorometil-

benzamida (140.4 mg, 0.445 mmol) en CH_2Cl_2 seco (19 mL), se agregó $Na(OAc)_3BH$ (198 mg, 0.934 mmol) en una porción bajo N_2 a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agitó bajo N_2 durante la noche (16 h) y se trató con Na_2CO_3 (ac), se extrajo con CH_2Cl_2 x 3, se secó, filtró y concentró para dar un crudo, el cual se purificó por cromatografía en columna (20:80:0.5 MeOH/EtOAc/NH_4OH) para proporcionar 60 mg (25%) del producto del isómero deseado (mancha superior en CPD) como un sólido blanco. EM ($M+H^+$) = 546.1. ^{1}HRMN (CD_3OD) δ 8.24 (m, 2H), 8.17 (m, 2H), 7.88 (m, 2H), 7.74 (m, 2H), 6.56 (d, 1H), 4.36 (m, 2H), 4.27 (m, 3H), 4.06 (m, 3H), 3.86 (m, 1H), 3.48 (m, 2H), 3.20 (m, 1H), 2.69 (m, 1H), 2.60 (m, 2H), 2.35-2.30 (m, 4H), 2.20-1.97 (m, 4H), 1.73 (m, 2H).

Ejemplo 117

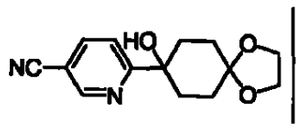
Etapa A



6-Bromonicotinonitrilo. Se calentó 6-cloronicotinonitrilo (13.8 g, 100 mmol) a 145°C en tribromuro fosforoso (150 mL) por 32 horas. Después del enfriamiento, la mezcla se concentró in vacuo. Se agregó al redisuo tribromuro fosforoso (150 mL), y la mezcla se calentó a 145°C por otras 32 horas. Después del enfriamiento, la mezcla se concentró in vacuo, y se agregó una mezcla de agua (500 mL). Se agregó

bicarbonato de sodio 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 solvente se removió in vacuo, y el residuo se sometió a cromatografía (hexanos-acetato de etilo) par dar 14.9 g (81%) de 6-bromonicotinonitrilo como un sólido blanco: ^{1}HRMN (400 MHz, $CDCl_3$) 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); EM m/z 183.0, 185.0 ($M + H^+$).

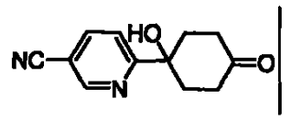
Etapa B



6-(8-Hidroxi-1,4-dioxaespiro[4.5]dec-8-il)nicotinonitrilo. A una solución de 6-bromonicotinonitrilo (2 g, 0.011 mol) en 50 mL de THF seco y 15 mL de hexano seco bajo argón se enfrió a -110°C en un baño de nitrógeno líquido-Et_2O. Se agregó rápidamente por goteo n-butillitio (7.5 mL, 0.011 mol, solución 1.6 M en hexanos) así que la temperatura interna no excedió de -95°C. La solución naranja se agitó por 10 minutos adicionales a -100°C hasta -95°C y después se trató por goteo durante 10 minutos con una solución de monoetilen cetal de 1,4-ciclohexandiona (1.8 g, 0.011 mol) en 55 ml de THF seco, nuevamente de forma cuidadosa se mantuvo la temperatura de bajo de -95°C. La

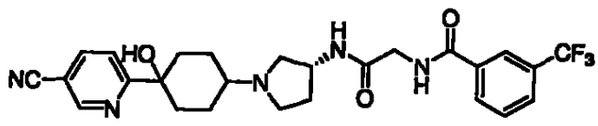
mezcla de reacción se agitó por 10 minutos a -100°C hasta -95°C, se dejó calentar a 20°C y se vertió en agua helada (400 mL). La capa orgánica se separó, y la capa acuosa se extrajo dos veces con Et_2O (200 mL). Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre $MgSO_4$ y se evaporaron para dar 2.8 g del sólido cristalino. La trituración con Et_2O proporcionó 1.9 g (rendimiento al 67%) de cristales blancos. EM 261 $(M+H)^+$.

Etapa C



6-(1-Hidroxi-4-oxociclohexil)nicotinonitrilo. Se sintetizó el compuesto del título a partir de 6-(8-hidroxi-1,4-dioxaespiro[4.5]dec-8-il)nicotinonitrilo usando el mismo procedimiento de desprotección típico como para 4-(1-hidroxi-4-oxoxiclohexil)benzonitrilo.

Etapa D

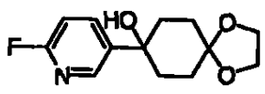


N-[2-({(3R)-1-[4-(5-cianopiridin-2-il)-4-hidroxiciclohexil]pirrolidin-3-il}amino)-2-oxoetil]-3-(trifluorometil)benzamida. El compuesto del título se

sintetizó usando un procedimiento de aminación reductiva similar a aquel descrito por el Ejemplo 114. EM $(M+H)^+$ 516.

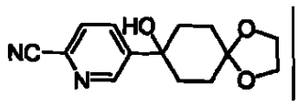
Ejemplo 118

Etapa A



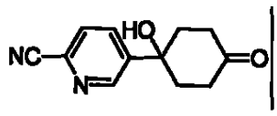
8-(6-Fluoropiridin-3-il)-1,4-dioxaespiro[4.5]decan-8-ol. Una solución de 5-bromo-2-fluoropiridina (2 g, 0.011 mol) en 50 mL de éter seco bajo nitrógeno se enfrió a -78°C. Se agregó por goteo n-butillitio (7.5 mL, 0.011 mol, 1.6 M de solución en hexano) y TMEDA (2.5 g, 0.022 mol). La solución naranja se agitó por 1 hora adicional a -78°C y después se trató por goteo durante 10 minutos con una solución de monoetilen cetal de 1,4-ciclohexandiona (1.8 g, 0.011 mol) en 20 mL de THF seco. La mezcla de reacción se agitó por 1 hora, se dejó calentar a 20°C y se vertió en un baño helado (400 mL). La capa orgánica se separó, y la capa acuosa se extrajo dos veces con EtOAc (20 mLX2). Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre $MgSO_4$ y se evaporaron para dar 2 g del sólido blanco. La cromatografía en gel de sílice proporcionó 1.7 g (rendimiento al 67%) de cristales blancos; EM: 254 $(M+1)^+$.

Etapa B



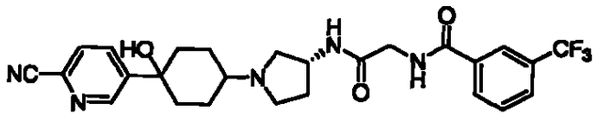
5-(8-Hidroxi-1,4-dioxaespiro[4.5]dec-8-il)piridin-2-carbonitrilo. A una solución de 1.7 g (6.6 mmol) de 8-(6-fluoropiridin-3-il)-1,4-dioxaespiro[4.5]decan-8-ol en 20 mL de DMF, se agregó KCN (430 g, 6.6 mmol) y éter 18-corono-6 (1.8 g, 6.6 mmol). La mezcla de reacción se sometió a reflujo por 2 días. La cromatografía directa en gel de sílice proporcionó el 5-(8-hidroxi-1,4-dioxaespiro `4.5]dec-8-il)piridin-2-carbonitrilo (620 mg, 36%): EM (m/e): 261 (M+1)⁺.

Etapa C



5-(1-Hidroxi-4-oxociclohexil)piridine-2-carbonitrilo. El compuesto del título se sintetizó de 5-(8-hidroxi-1,4-dioxaespiro[4.5]dec-8-il)piridin-2-carbinitrilo usando en mismo procedimiento de desprotección típico como para 4-(1-hidroxi-4-oxociclohexil)benzonitrilo.

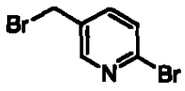
Etapa D



N-[2-({(3R)-1-[4-(6-cianopiridin-3-il)-4-hidroxiciclohexil]pirrolidin-3-il}amino)-2-oxoetil]-3-(trifluorometil)benzamida. El compuesto del título se sintetizó usando un procedimiento de aminación reductiva similar a aquel para el Ejemplo 114. EM 516 $(M+H)^+$.

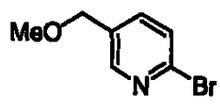
Ejemplo 119

Etapa A



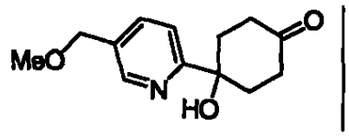
2-Bromo-5-bromometilpiridina. Se disolvieron en tetracloruro de carbono (40 mL) 2-bromo-5-metilpiridina (5.00 g, 29.1 mmoles) y N-bromosuccinimida (5.22 g, 29.3 moles) bajo nitrógeno. Se agregó peróxido de benzoilo (0.35 g, 1.4 mmoles) y la mezcla se calentó a reflujo por cuatro horas. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente, se filtró y se lavó con $NaHCO_3/H_2O$. La mezcla se adsorbió en gel de sílice y después se sometió a cromatografía, eluyendo con un gradiente de haxano para acetato de etilo al 10%/hexano. La fracción pura se combinó y se concentró para proporcionar el producto mono-brominado deseado como un sólido amarillo pálido, 3.60 g (49%). LC/EM (ión positivo) m/z = 249.8, 251.8, 253.8, $(M+H)^+$.

Etapa B



2-Bromo-5-(metoximetil)piridina. Se disolvió 2-bromo-5-bromometil-piridina, 4 (3.58 g, 14.3 mmoles) en metanol (20 mL) bajo nitrógeno. Se agregó 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 rotoevaporó completamente 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 acetato de etilo al 20%/hexano. Las fracciones puras se combinaro y concentraron para proporcionar el compuesto del título como un aceite incoloro, 2.62 g (90%). LC/EM (ión positivo) m/z = 202.0, 204.0 $(M+H)^+$.

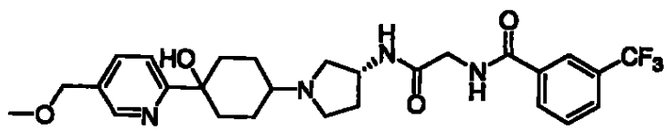
Etapa C



4-Hidroxi-4-[5-(metoximetil)piridin-2-il]ciclohexanona. Se disolvió una solución de 2-bromo-5-(metoximetil)pyridina (2.61 g, 12.9 mmoles) en THF seco (40 mL) bajo nitrógeno y se enfrió a -78°C. Se agregó por goteo n-butillitio (6.20 mL, 15.5 mmoles, 1.5 M es hexano) durante 10 minutos para forma una solución negra. Después de 15

minutos, se agregó por goteo una solución de 1,4-dioxa-espiro[4.5]decan-8-oca (2.21 g, 14.1 mmoles) en THF durante 2 minutos y la mezcla gradualmente se calentó a temperatura ambiente durante 3 horas. La CCD (acetato de etilo al 50%/hexano) y LC/EM indicaron la conversión completa. Se agregó HCl acuoso (14 mL, 6.0 M) y la mezcla se agitó por 3 horas a temperatura ambiente y después se neutralizó con $NaHCO_3/H_2O$. La mezcla se extrajo 3 veces con acetato de etilo y los extractos combinados se adsorbieron en gel de sílice y se sometió a cromatografía. La columna se eluyó con un gradiente de hexano a acetato de etilo al 40%/hexano. Las fracciones puras se combinaron y concentraron para proporcionar el compuesto del título como un sólido amarillo pálido, 1.00 g (33%). LC/EM (ión positivo) m/z = 236.1 $(M+H)^+$.

Etapa D

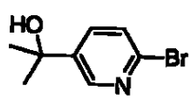


N-[2-[((3R)-1-{trans-4-hidroxi-4-[5-(metoximetil)piridin-2-il]ciclohexil}pirrolidin-3-il)amino]-2-oxoetil}-3-(trifluorometil)benzamida. Clohidrato de N-{2-Oxo-2-[(3R)-pirrolidin-3-ilamino]etil}-3-(trifluorometil)benzamida

(100 g, 0.284 mmoles) y 4-hidroxi-4-[5-(metoximetil)piridin-2-il]ciclohexanona (67.0 mg, 0.284 mmoles), fueron disueltos en 2-propanol (15 mL). Se agregó trietilamina (80 uL, 0.57 mmoles) y triacetoxiborohidruro de sodio (120 mg, 0.57 mmoles) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla de reacción se adsorbió en gel de sílice y se sometió a cromatografía eluyendo con diclorometano al 10% metanol/diclorometano/hidróxido de amonio al 0.5%. Las fracciones fueron combinadas para dar el isómero RF superior puro como un sólido blanco (90 mg, 59%) y el isómero Rf inferior puro como un sólido blanco (39 mg, 26%). Producto Rf superior: CL/EM (ión positivo) m/z = 535.2 (M+H+); producto Rf inferior: CL/EM (ión positivo) m/z = 535.2 ($M+H^+$).

Ejemplo 120

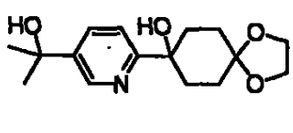
Etapa A



2-(6-bromopiridin-3-il)propan-2-ol. Se disolvió 2,5-dibromopiridina 3.05 g (12.5 mmol) en 20 mL de THF y 120 mL de éter anhidro y se enfrió a -78°C. Se goteó lentamente a través de una jeringa en 30 minutos 5.0 mL de *n*-butillitio (2.5 M, 12.5 mmol). Después de ser agitado a -78°C por 30 minutos, se agregó acetona (2 ml, 20 mmol). La mezcla de reacción se calentó a temperatura ambiente durante dos horas

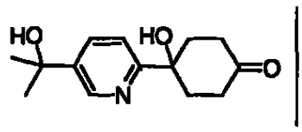
y después se enfrió rápidamente por 10 ml de agua. La mezcla se extrajo dos veces usando EtOAc. Los extractos combinados fueron secados y concentrados. Después de la cristalización usando EtOAc en hexano al 20%, se obtuvieron 1.30 g de cristales blancos (48% de rendimiento), EM: 215.0, 217.0 (M^++1).

Etapa B



8-[5-(1-hidroxi-1-metiletil)piridin-2-il]-1,4-dioxaspiro[4,5]decan-8-ol. Se disolvió 2-(6-bromopiridin-3-il)propan-2-ol (1.08 g, 5 mmol) en 10 mL de THF y 50 mL de éster anhidro. Después la solución se enfrió a -78°C. Se goteó lentamente a través de una jeringa en 10 minutos, 4.20 ml de n-butillitio (2.5 M, 11 mmol). Después de ser agitada a -78°C por 30 minutos, se agregó *mono*-etilencetal de 1,4-ciclohexandiona (0.80 g, 5 mmol). La mezcla de reacción se calentó a temperatura ambiente durante dos horas y después se enfrió rápidamente por adición de 5 mL de agua. La mezcla se extrajo dos veces usando EtOAc. Los extractos combinados se secaron y concentraron. Después de la columna instantánea usando 40-70% de EtOAc en hexano, se obtuvieron 0.48 g de cristales blancos (42% de rendimiento), EM: 294.1 (M^++1).

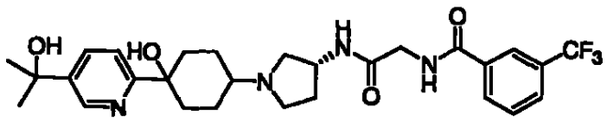
Etapa C



4-hidroxi-4-[5-(1-hidroxi-1-metiletil)metil]piridin-2-il}-ciclohexanona

Se disolvió 8-[5-(1-hidroxi-1-metiletil)piridin-2-il]-1,4-dioxaspiro[4,5]decan-8-ol (0.18 g, 2.9 mmol), en 10 mL de THF y se agregó 10 mL de solución HCl 2N. Después de ser agitada por dos horas, la mezcla de reacción se neutralizó a pH~8-9 por solución acuosa saturada de $NaHCO_3$ y se extrajo dos veces usando EtOAc. Los extractos combinados fueron secados y concentrados para obtener 0.15 g de sólido blanco (98% rendimiento), EM: 250.2 $(M^+ +1)$.

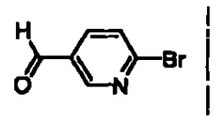
Etapa D



N-{2-[((3R)-1-{4-hidroxi-4-[5-(1-hidroxi-1-metiletil)piridin-2-il]ciclohexil}pirrolidin-3-il)amino]-2-oxoetil}-3-(trifluorometil)benzamida. El compuesto del título se preparó de la cetona de la etapa C siguiendo el procedimiento descrito para el Ejemplo 114. EM 549 $(M+H)^+$.

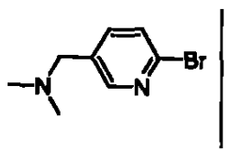
Ejemplo 121

Etapa A



6-bromo-piridin-3-carbaldehído. Se disolvió 2,5-dibromopiridina 9.48 g (40 mmol) en 60 mL de THF y 150 mL de éter anhidro. Después que la solución se enfrió a -78°C, fue lentamente goteado a través de una jeringa en 30 min, 16 mL de *n*-butillitio (2.5 M, 40 mmol). Después de ser agitado a -78°C por 30 minutos, se agregó N,N-dimetilformamida (3.5 g, 48 mmol). La mezcla de reacción se calentó a temperatura ambiente durante dos horas y después se enfrió rápidamente por la adición de 10 mL de agua. La mezcla se extrajo dos veces usando EtOAc. Los extractos combinados se secaron y concentraron. Después de la cromatografía instantánea usando EtOAc al 30-40% en hexanos, se obtuvieron 2.80 g de un sólido blanco (20% rendimiento), EM: 186.0, 188.8 (M^++1).

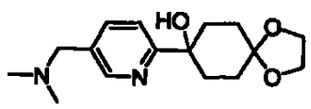
Etapa B



1-(6-Bromopiridin-3-il)-N,N-dimetilmetanamina. A una solución de tetraisopropóxido de titanio (6.4 g) y 2.0 M

de dimetilamina en metanol (22 mL, 44 mmol), se agregó 6-bromo-piridin-3-carbaldehído (2.10 g, 11 mmol) en 20 mL de metanol. Después de ser agitado a t.a. por 5 horas, se agregó borohidruro de sodio (0.43 g, 11 mmol) y la mezcla se agitó durante la noche. La reacción se enfrió rápidamente por adición de 10 mL de agua y se extrajo dos veces usando EtOAc. Los extractos combinados se secaron y concentraron. Después de la columna instantánea usando 20-40% de metanol en EtOAc y NH_4OH al 0.5%, se obtuvo 1.15 g de aceite (47% de rendimiento), EM: 214.0, 216.0 (M^++1).

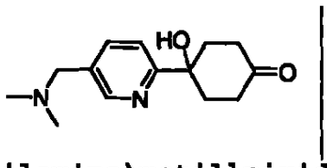
Etapa C



8-{5-[(dimetilamino)metil]piridin-2-il}-1,4-dioxaspiro[4,5]decan-8-ol. Se disolvió 1-(6-bromopiridin-3-il)-N,N-dimetilmetanamina (1.15 g, 5.4 mmol) en 30 mL de THF y 80 mL de éter anhidro. Después la solución se enfrió a -78°C. Se goteó lentamente a través de una jeringa en 10 minutos, 2.60 ml de *n*-butillitio (2.5 M, 6.40 mmol). Después de ser agitada a -78°C por 30 minutos, se agregó *mono*-etilencetal de 1,4-ciclohexandiona (1.01 g, 6.4 mmol). La mezcla de reacción se dejó calentar a temperatura ambiente durante dos horas y después se enfrió rápidamente por adición

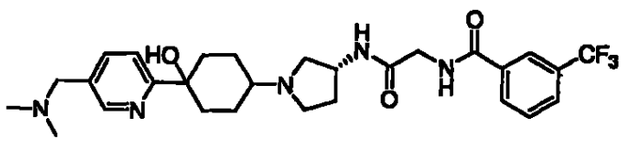
de 5 mL de agua. La mezcla se extrajo dos veces usando EtOAc. Los extractos combinados se secaron y concentraron. Después de la columna instantánea usando metanol al 20-40% en EtOAc y NH_4OH al 0.5% se obtuvieron 0.85 g de cristales blancos (54% de rendimiento), EM: 293.2.0 (M^++1).

Etapa D



4-{5-[(dimetilamino)metil]piridin-2-il}-4-hidroxiciclohexanona. Se disolvió 8-{5-[(dimetilamino)metil]metil]piridin-2-il}-1,4-dioxaspiro[4,5]decan-8-ol (0.85 g, 2.9 mmol) en 10 mL de THF y se agregó 10 mL de solución HCl 2N. Después de ser agitada por dos horas, la mezcla de reacción se neutralizó a pH~8-9 por adición de una solución acuosa saturada de $NaHCO_3$ y se extrajo dos veces usando EtOAc. Los extractos combinados fueron secados y concentrados para obtener 0.37 g de sólido blanco (51% rendimiento), EM: 249.2 (M^++1).

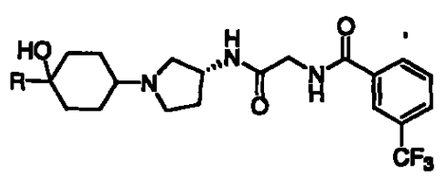
Etapa E



N(2-{[3R)-1-(4-{5-[(dimetilamino)metil]piridin-2-il}-4-hidroxiciclohexil)pirrolidin-3-il]amino}-2-oxoetil)-3-(trifluorometil)benzamida

Se preparó el compuesto del título a partir de la cetona de la etapa D siguiendo el procedimiento descrito para el Ejemplo 114. EM 548 (M+H)$^+$.

Se prepararon los siguientes ejemplos siguiendo los procedimientos análogos a aquellos descritos para los Ejemplos 114-121.

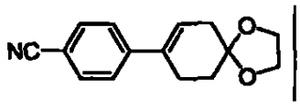


Ejemplo #	R	EM (M+H)$^+$
122	piridin-3-ilo	491
123	piridin-3-ilo	491
124	6-metilpiridin-2-ilo	505
125	5-metilpiridin-2-ilo	505
126	4-metilpiridin-2-ilo	505
127	1-oxidopiridin-3-ilo	507
128	1-oxidopiridin-4-ilo	507
129	1-oxidopiridin-2-ilo	507
130	6-metoxipiridin-2-ilo	521
131	Quinolin-4-ilo	541
132	4-cianofenilo	515
133	3-cianofenilo	515

Ejemplo #	R	EM (M+H)⁺
134	4-(metilaminocarbonil)fenilo	547
135	4-(etilaminocarbonil)fenilo	561
136	4-(isoproilaminocarbonil)fenilo	575
137	4-(ter-butilaminocarbonil)fenilo	589
138	4-(dimetilaminocarbonil)fenilo	561
139	4-[(azetidin-1-il)carbonil]fenilo	573
140	4-[(pirrolidin-1-il-carbonil]fenilo	587
141	4-[(morfolin-4-il)carbonil]fenilo	603
142	4-(dimetilaminocarbonil)-2-metilfenilo	575
143	2-metil-4-(metilaminocarbonil)fenilo	561
144	3-metil-4-(metilaminocarbonil)fenilo	561
145	4-(dimetilaminocarbonil)-3-metilfenilo	575
146	3-metil-4-(pirrolidin-1-ilcarbonil)fenilo	601
147	4-(dimetilaminocarbonil)-3-fluorofenilo	579
148	4-[(2,2,2-trifluoroetil)aminocarbonil]fenilo	615
149	3-fluoro-4-(metilaminocarbonil)fenilo	565
150	4-(etilaminocarbonil)-3-fluorofenilo	579
151	3-(metilaminocarbonil)fenilo	547
152	3-(dimetilaminocarbonil)fenilo	561
153	5-(dimetilaminocarbonil)-2-metoxifenilo	591
154	2-metoxi-5-(metilaminocarbonil)fenilo	577
155	3-metilaminocarbonilamino)fenilo	562

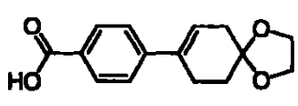
Ejemplo #	R	EM (M+H)+
156	6-(morofolin-4-il)piridin-3-ilo	576
157	6-dimetilaminopiridin-3-ilo	534
158	6-isopropilaminopirid-3-ilo	549
159	6-(pirrolidin-1-il)piridin-3-ilo	560
160	6-ciclopropilaminopiridin-3-ilo	546
161	6-etoxipiridin-3-ilo	535
162	6-(2-fluoroetoxi)piridin-3-ilo	553
163	6-(2,2-difluoroetoxi)piridin-3-ilo	571
164	6-(2,2,2-trifluoroetoxi)piridin-3-ilo	589
165	Fenilo	490
166	4-metilfenilo	504
167	4-fluorofenilo	508
168	3-fluorofenilo	508
169	4-bromofenilo	568
170	4-yodofenilo	616
171	5-(pirrolidin-1-ilcarbonil)-2-piridilo	588
172	5-(morfolin-4-ilcarbonil)-2-piridilo	604
173	5-dimetilaminocarbonil-2-piridilo	562
174	4-metilaminocarbonilaminofenilo	562
175	6-(1-hidroxi-1-metiletil)piridin-3-ilo	549
176	4-(1-hidroxi-1-metiletil)fenilo	548
177	4-(metoximetil)fenilo	534
178	3-fluoro-4-(metoximetil)fenilo	552
179	4-(dimetilaminometil)fenilo	547
180	4-(dimetilaminometil)3-fluorofenilo	565
181	1H-indazol-5-ilo	530
182	1-metil-1H-indazol-5-ilo	544
183	2-metil-1H-indazol-5-ilo	544

Ejemplo 184



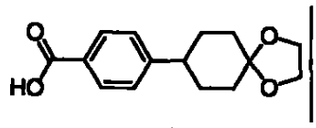
4-(1,4-dioxaspiro[4,5]dec-7-en-8-il)benzonitrilo. A una solución de 4-(8-hidroxi-1,4-dioxaspiro[4.5]dec-8-il)benzonitrilo (7.8 g) en cloruro de metileno (100 mL), se agregó trietilamina (21 mL) a temperatura ambiente. La solución se enfrió descendente a -40°C y después se agregó por goteo cloruro de mesilo (4.7 mL). La mezcla de reacción se agitó a -40°C por 30 minutos, después se calentó a temperatura ambiente gradualmente y se agitó continuamente durante la noche. La reacción se enfrió rápidamente con solución acuosa saturada de $NaHCO_3$. La capa acuosa se extrajo con cloruro de metileno. Los extractos orgánicos combinados fueron lavados con salmuera, secados con Na_2SO_4, después evaporados. El residuo se purificó por cromatografía en columna (Hex/EtOAc= 5/1) para dar el producto 5.2g como un sólido blanco (rendimiento:70%). ^{1}H-RMN ($CDCl_3$) δ 7.62-7.55 (2H, m), 7.50-7.45 (2H, m), 6.17-6.13 (1H, m), 4.02 (4H, s), 2.68-2.62 (2H, m), 2.53-2.47 (2H, m), 1.96-1.92 (2H, m); EM: 242 $(M+1)^+$.

Etapa B



Ácido 4-(1,4-dioxaspiro[4.5]dec-7-en-8-il)benzóico. Una mezcla de 4-(1,4-dioxaspiro[4.5]dec-7-en-8-il)benzonitrilo (5.2 g, 0.021 mol) en 190 mL de 2-metoxietanol y 190 mL de NaOH 2.5N, se calentó en un baño de vapor por 15 h. La solución se enfrió en un baño helado, se ajustó a pH 7-8 con HCl concentrado y se evaporó a sequedad. Se agregó agua (375 mL) y el pH se ajustó a 2 con HCl. El sólido bronceado se filtró completamente y se lavó con agua para dar 5.3 g (94% rendimiento) de ácido 4-(1,4-dioxaspiro[4.5]dec-7-en-8-il)benzoico: ^{1}H-RMN ($CDCl_3$) δ 8.06-8.01 (2H, m), 7.53-7.46 (2H, m), 6.18-6.14 (1H, m), 4.03 (4H, s), 2.73-2.67 (2H, m), 2.52-2.49 (2H, m), 2.00-1.93 (2H, m); EM: 260 (M+1)$^+$.

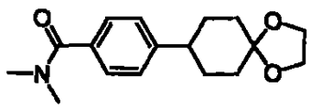
Etapa C



Ácido 4-(1,4-dioxaspiro[4,5]dec-8-il)benzóico. A una solución de 5.3 g de ácido 4-(1,4-dioxaspiro[4.5]dec-7-en-8-il)benzoico en 30 mL de metanol, se agregó 2.3 g de Pd/C (10% en peso). La suspensión se agitó bajo H_2 (balón) por 1 h, se filtró a través de almohadilla de celite y se concentró a sequedad para dar el producto deseado (5.2 g, rendimiento: 97%) como un sólido blanco: ^{1}H-RMN ($CDCl_3$) δ 8.06-8.01 (2H, m), 7.58-7.53 (2H, m), 4.02 (4H, s), 2.73-2.67 (2H, m), 2.70-

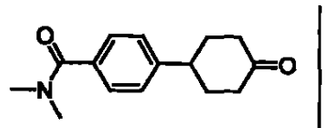
2.61 (1H, m), 1.93-1.64 (8H, m); EM: 262 $(M+1)^+$.

Etapa D



4-(1,4-dioxaspiro[4.5]dec-8-il)-N,N-dimetilbenzamida. Se disolvieron 564 mg (2 mmol) de ácido 4-(1,4-dioxaspiro[4.5]dec-8-il)benzoico, N,N-dimetilamina (solución 1.2 mL, 2.0M de THF), reactivo BOP (1.07 g, 2.4 mmol) y 0.8 mL (6 mmol) de trietilamina en 15 mL de DMF a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agitó a t.a. durante la noche. La cromatografía directa en gel de sílice (grado de cromatografía instantánea) con acetato de etilo-hexano al 50% dio 466 mg (80%) del producto deseado, 4-(1,4-dioxaspiro[4.5]dec-8-il)-N,N-dimetilbenzamida: ^{1}H-RMN ($CDCl_3$) δ 7.39 (2H, d, J=11.6 Hz), 7.29 (2H, d, J=10.6 Hz), 3.93 (4H, s), 3.17-2.99 (7H, m), 2.55-2.49 (4H, m), 2.13-2.10 (2H, m), 2.00-1.90 (2H, m); EM: 289 $(M+1)^+$.

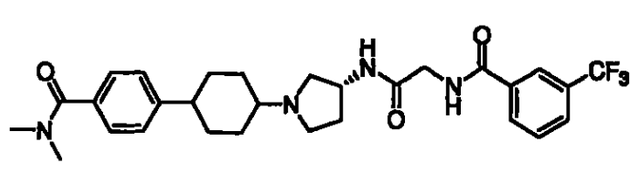
Etapa E



N,N-dimetil-4-(4-oxociclohexil)benzamida. Se disolvió 466 mg (1.6 mmol) de 4-(1,4-dioxaspiro[4.5]dec-8-il)-N,N-dimetilbenzamida en la mezcla de solvente de 8 mL de

THF y 8 mL de solución acuosa HCl 1N a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agitó entonces a 60°C por 1 h. La solución se enfrió descendente a temperatura ambiente, se ajustó a pH 7-8 con solución acuosa saturada de $NaHCO_3$. La capa orgánica se separó y la capa acuosa se extrajo dos veces con EtOAc (20 mL x 2). Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre $MgSO_4$ y evaporaron para dar un residuo aceitoso. La cromatografía en gel de sílice (grado de cromatografía instantánea) con acetato de etilo-hexanos al 40% dio 360 mg (90%) del producto deseado, N,N-dimetil-4-(4-oxociclohexil)benzamida. ^{1}H-RMN ($CDCl_3$) δ 7.39 (2H, d, J=11.6 Hz), 7.29 (2H, d, J=10.6 Hz), 3.15-2.99 (7H, m), 2.56-2.49 (4H, m), 2.15-2.10 (2H, m), 2.01-1.94 (2H, m); EM: 245 $(M+1)^+$.

Etapa F

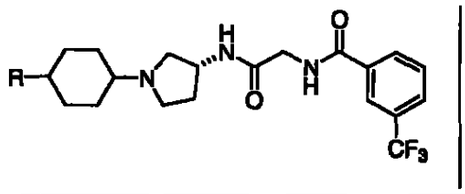


N,N-dimetil-4-(4-{(3R)-3-[({[3-(trifluorometil)benzoil]amino}acetil)amino]pirrolidin-1-il}ciclobenzamida

Se disolvieron 10 mg (0.4 mmol) de N,N-dimetil-4-(4-oxociclohexil)benzamida y 126 mg (0.4 mmol) de N-{2oxo-2-[(3R)-pirrolidin-3-ilamino]etil}-3-(trifluorometilbenzamida en 10 mL de cloruro de metileno. A la solución se agregó 170

mg (0.8 mmol) de triacetoxiborohidruro de sodio. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente por 2 horas. La cromatografía directa en gel de sílice dio el producto deseado final 45 mg (mancha superior en CCD y primer pico en CLAR), rendimiento: 22%. EM: 545 $(M+1)^+$.

Se prepararon los siguientes ejemplos en una manera similar.

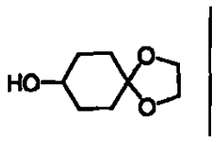


Ejemplo #	R	EM $(M+H)^+$
185	4-(metilaminocarbonil)fenilo	531
186	4-(morfolin-4-ilcarbonil)fenilo	587
187	4-(piperidin-1-ilcarbonil)fenilo	585
188	3-fluoro-4-(pirrolidin-1-ilcarbonil)fenilo	589
189	5-(pirrolidin-1-ilcarbonil)piridin-2-ilo	572
190	5-(dimetilaminocarbonil)piridin-2-ilo	546
191	5-(morofolin-4-ilcarbonil)piridin-2-ilo	588
192	Piridin-2-ilo	475
193	Piridin-3-ilo	475
194	Piridin-4-ilo	475
195	1-oxidopiridin-2-ilo	491
196	1-oxidopiridin-3-ilo	491
197	1-oxidopiridin-4-ilo	491

Ejemplo #	R	EM $(M+H)^+$
198	Quinolin-4-ilo	525
199	6-metoxipiridin-3-ilo	505
200	6-(morfolin-4-il)piridin-3-ilo	560
201	4-(dimetilaminometil)fenilo	531
202	5-(dimetilaminometil)piridin-2-ilo	532
203	5-(dimetilaminocarbonil)piridin-2-ilo	546
204	4-[hidroxi(piridin-3-il)metil]fenilo	581
205	6-[(hidroxi(piridin-3-il)metil]piridin-3-ilo	582
206	6-(dimetilaminocarbonil)piridin-3-ilo	546
207	4-(4-hidroxipiperidin-1-ilcarbonil)fenilo	601
208	4-(4-metoxipiperidin-1-carbonil)fenilo	615
209	5-(4-metoxipiperidin-1-ilcarbonil)piridin-2-ilo	616
210	6-(4-metoxipiperidin-1-ilcarbonil)piridin-3-ilo	616

Ejemplo 211

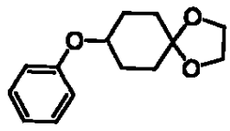
Etapa A



1,4-dioxaspiro[4.5]decan-8-il. Mono-etilencetal 1,4-diclohexandiona (5.0 g, 32 mmol) en 20 mL de MeOH/agua

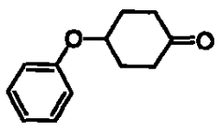
(1:1) Se agregó $NaBH_4$ (1.21 g, 32 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche. Se removió MeOH vía evaporación rotatoria. La capa acuosa se extrajo con EtOAc (3x). Las capas orgánicas combinadas se secaron (MgS_4), y se concentró para dar un aceite el cual se almacenó en una línea de alto vacío durante la noche para proporcionar 5.12 g de 1,4-dioxaspiro[4.5]decan-8-ol como un aceite. EM (IE) calculado: $(M+H)^+$ = 159.1; encontrado: 159.2

Etapa B



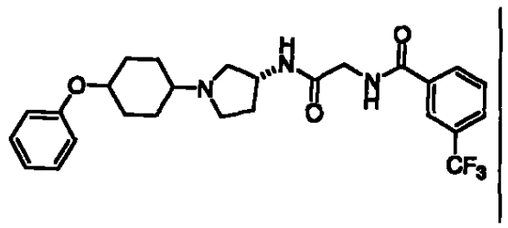
8-Fenoxi-1,4-dioxaspiro[4.5]decano. A una solución de 1,4-dioxaspiro[4.5]decan-8-ol (1.05 g, 6.63 mmol), fenol (0.75 g, 7.95 mmol), trifenilfosfina (1.91 g, 7.29 mmol), en CH_2Cl_2 (20 mL) se agregó azodicarboxilato de disopropilo (1.57 mL, 7.95 mmol). Después de ser agitado a temperatura ambiente bajo N_2, la mezcla de reacción se concentró. El residuo se sometió a cromatografía instantánea usando 10:90 hexano-EtOAc para dar 1.09 g de 8-fenoxi-1,4-dioxaspiro[4.5]decano. EM (IE) calculado: $(M+H)^+$ = 235.1; encontrado: 235.0.

Etapa C



4-Fenoxiciclohexanona. Una solución de 8-fenoxi-1,4-dioxaspiro[4.5]decano (1.05 g, 4.48 mmol) en 20 mL de THF/HCl 3N (1:1), se agitó durante la noche a temperatura ambiente. Lo acuoso se extrajo con EtOAc (3x). Las capas orgánicas combinadas se secaron ($MgSO_4$) y concentraron para dar 4-fenoxiciclohexanona como un aceite. EM (IE) calculado: M+H = 191.1; encontrado: 191.0.

Etapa D

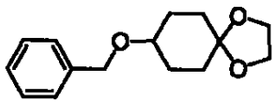


N-(2-oxo-2-{[(3R)-1-(4-fenoxiciclohexil)pirrolidin-3-il]amino}etil)-3-(trifluorometil)benzamida. A una mezcla de 4-fenoxiciclohexanona (0.091 g, 0.475 mmol) y N-[2-oxo-2-({2-oxo-2-[(3R)-pirrolidin-3-ilamino]etil}amino)etil]-3-(trifluorometil)benzamida en $AcOH/CH_2Cl_2$ (10 mL) al 2%, se agregó $NaB(OAc)_3H$ (0.134 g, 0.634 mmol). Después de ser agitado durante la noche a temperatura ambiente bajo N_2, la mezcla de reacción se diluyó con EtOAc y se lavó con Na_2CO_3 saturado. Lo acuoso se extrajo con EtOAc (3x). Las capas

orgánicas combinadas se secaron ($MgSO_4$), concentraron y sometieron a cromatografía instantánea (EtOAc a EtOAc:MeOH:Et_3N = 9:1:0.1) para dar 0.12 g del compuesto del título. EM (IE) calculado: ($M+H^+$). 490.2; encontrado 490.0.

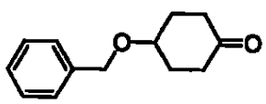
Ejemplo 212

Etapa A



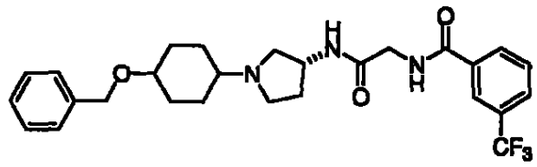
8-(benciloxi)-1,4-dioxaspiro[4.5]decano. A una mezcla de 1,4-dioxaspiro[4.5]decan-8-ol (1.18 g, 7.46 mmol) y NaH (0.358 g, 8.96 mmol) en DMF (5 mL) a 0°C, se agregó bromuro de bencilo (1.06 mL, 8.95 mmol). Después de ser agitado durante la noche bajo N_2, se agregó agua y EtOAc. La capa acuosa se extrajo con EtOAc (3x). Las capas orgánicas combinadas se secaron ($MgSO_4$), concentraron y se sometieron a cromatografía instantánea usando EtOAc/hexano al 10% para dar 1.524 g del compuesto del título. EM (IE) calculado: ($M+H^+$) = 249.1; encontrado: 249.2. ^{1}H-RMN (300 MHz $CDCl_3$) δ (ppm) 7.35 (5H, m), 4.52 (2H, s), 3.95 (4H, m), 3.5 (1H, m), 1.95-1.50 (8H, m).

Etapa B



4-(benciloxi)ciclohexanona. El compuesto del título se preparó de la etapa A siguiendo el procedimiento como se describe en la etapa C del Ejemplo 211. EM (IE) calculado: $(M+H)^+$ = 205.1; encontrado:205.0.

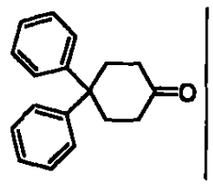
Etapa C



N-[2-({(3R)-1-[4-(benciloxi)ciclohexil]pirrolidin-3-il}amino)-2-oxoetil]-2-(trifluorometil)benzamida. Se preparó el compuesto del título a partir de la etapa B siguiendo el procedimiento descrito en la etapa D del ejemplo 211. EM (IE) calculado: $(M+H)^+$ = 504.2; encontrado: 504.4.

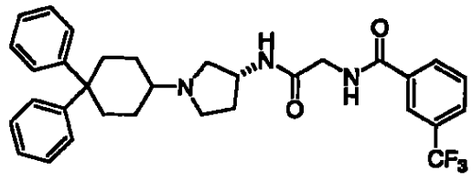
Ejemplo 213

Etapa A



4,4-Difenil-ciclohexanona. A una botella de hidrogenación Parr, se agregó 4,4-difenil-2-ciclohexen-1-ona (0.91 g, 3.66), disuelto en metanol (20 mL), seguido por la adición de Pd/C al 10% (0.2 g). Esta mezcla se hidrogenó a 50 psi durante la noche. Después que los cristales se filtraron y lavaron con metanol, lo filtrado se concentró in vacuo para dar 0.90 g de 4,4-difenil-ciclohexanona. EM (IE) calculado: M+H = 251.1; encontrado 251.1.

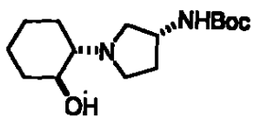
Etapa B



N-(2-{[(3R)-1-(4,4-difenilciclohexil)pirrolidin-3-il]amino}-2-oxoetil)-3-(trifluorometil)benzamida. Se preparó el compuesto del título a partir de la etapa A siguiendo el procedimiento descrito en la etapa D del Ejemplo 211. EM (IE) calculado: $(M+H)^+$ = 550.03; encontrado: 550.5.

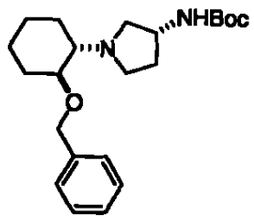
Ejemplo 214

Etapa A



[(3R)-1-(trans-2-hidroxiciclohexil)pirrolidin-3-il]carbamato de terc-butilo. A un tubo sellado se agregaron óxido de ciclohexeno (2.34 mL, 23.2), carbamato de terc-butil-(3R)-pirrolidin-3-ilo (2.16 mmol) y MeOH (2 mL). La mezcla se selló, calentó a 60°C y se agitó durante la noche. La mezcla de reacción se concentró para dar 3.29 g de [(3R)-1-(2-hidroxiciclohexil)pirrolidin-3-il]carbamato de terc-butilo. EM (IE) calculado: $(M+H)^+$ = 285.2; encontrado: 285.1.

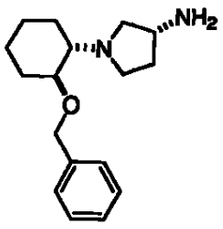
Etapa B



{(3R)-1-[trans-2-(benciloxi)ciclohexil]pirrolidin-3-il}carbamato de terc-butilo. A una mezcla de [(3R)-1-(trans-2-hidrociciclohexil)pirrolidin-3-il]carbamato de terc-butilo (0.70 g, 2.46 mmol) y NaH al 60% (0.108 g, 2.71 mmol) en DMF (5 mL) a 0°C, se agregó bromuro de bencilo (0.79 mL; 2.71 mmol). Después de ser agitado durante la noche bajo N_2, se agregó agua y EtOAc. La capa acuosa se extrajo con EtOAc (3x). Las capas orgánicas combinadas se secaron ($MgSO_4$), concentraron y sometieron a cromatografía instantánea (EtOAc al 10% MeOH/EtOAc) para dar 0.60 g del compuesto del título.

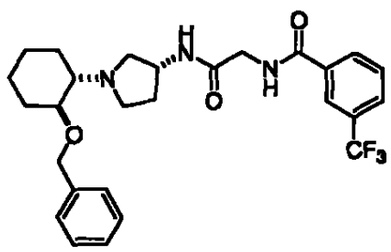
EM (IE) calculado: $(M+H)^+$ = 375.3; encontrado: 375.4.

Etapa C



(3R)-1-[trans-2-(benciloxi)ciclohexil]pirrolidin-3-amina. La mezcla de {(3R)-1-[2-(trans-benciloxi)ciclohexil]pirrolidin-3-il}carbamato de terc-butilo (0.60 g, 1.602 mmol) en HCl/dioxano 4N (10 mL), se agitó a temperatura ambiente por 1 hora. La solución se concentró para dar 0.55 g del compuesto del título como una sal 2 HCl. EM (IE) calculado: $(M+H)^+$ = 275.2; encontrado: 275.3.

Etapa D

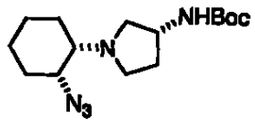


N-[2-({(3R)-1-[trans-2-(benciloxi)ciclohexil]pirrolidin-3-il}amino)-2-oxoetil]-3-(trifluorometil)benzamida. A una solución agitada de sal 2

HCl de (3R)-1-[trans-2-(benciloxi)ciclohexil]pirrolidin-3-amina (0.14 g, 0.45 mmol) y ácido (3-trifluorometil-benzoilamino)-acético (0.111g, 0.45 mmol) en CH_2Cl_2 (5 mL), se agregó Et_3N (0.188 mL, 1.35 mmol), seguida por EDC (0.0863 g, 0.45 mmol) y HOBt (0.069 g, 0.45 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche. Después, la mezcla de reacción se diluyó con EtOAc y se lavó con Na_2CO_3 saturado y salmuera. Las capas orgánicas se secaron ($MgSO_4$), concentraron y sometieron a cromatografía instantánea (EtOAc al 10% MeOH/EtOAc) para dar 0.186 g del compuesto del título. EM(IE) calculado: M+1 = 504.2; encontrado: 504.4.

Ejemplo 215

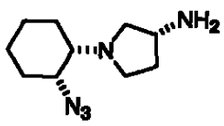
Etapa A



[(3R)-1-(cis-2-azidociclohexil)pirrolidin-3-il]carbamato de ter-butilo. A la mezcla de [(3R)-1-(2-hidroxiciclohexil)pirrolidin-3-il]carbamato de terc-butilo (3.29 g, 11.60 mmol) y Et3N (3.23 mL, 23.17) en CH_2Cl_2 (20 mL), se agregó MsCl (1.08 mL, 12.86 mmol) a 0°C. Después de ser agitada durante la noche bajo N_2, se agregó agua y EtOAc. La capa acuosa se extrajo con EtOAc (3x). Las capas orgánicas combinadas se secaron ($MgSO_4$) y concentraron. El residuo se

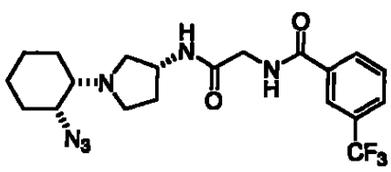
mezcló con NaN_3 en 20 mL de DMF y se agitó a 80°C durante la noche bajo N_2. La mezcla de reacción se diluyó con EtOAc y se lavó con agua (3x). Las capas orgánicas se secaron ($MgSO_4$) y concentraron para dar 2.87 g del compuesto del título. EM (IE) calculado: $(M+H)^+$ = 310.2, encontrado: 310.1.

Etapa B



(3R)-1-(cis-2-azidociclohexil)pirrolidin-3-amina). La mezcla de [(3R)-1-(cis-2-azidociclohexil)pirrolidin-3-il]carbamato de tercbutilo (0.57 g, 1.842 mmol) en HCl/dioxano 4N (10 mL), se agitó a temperatura ambiente por 1 hora. La solución se concentró para dar 0.48 g del compuesto del título como una sal de HCl. EM (IE) calculado: $(M+H^+)$ = 210.2; encontrado: 210.2.

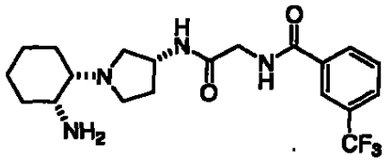
Etapa C



N-(2-{[(3R)-1-(cis-2-azidociclohexil)pirrolidin-3-il]amino}-2-oxoetil)-3-(trifluorometil)benzamida. A una

solución agitada de (3R)-1-(cis-2-azidociclohexil)-pirrolidin-3-amina (0.453 g, 1.842 mmol) y ácido (3-trifluorometil-benzoilamino)-acético (0.478 g, 1.934 mmol) en CH_2Cl_2 (15 mL), se agregó Et_3N (0.57 mL, 4.06 mmol), seguido por EDC (0.389 g, 2.03 mmol) y HOBt (0.287 g, 2.13 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente por 3 horas. Después, la mezcla de reacción se diluyó con EtOAc y se lavó con Na_2CO_3 saturada y salmuera. La capa orgánica se secó ($MgSO_4$), concentró y sometió a cromatografía instantánea (EtOAc al 10%, MeOH/EtOAc) para dar 0.745 g del compuesto del título. EM (IE) calculado: $(M+H^+)$ = 439.3; encontrado: 439.4.

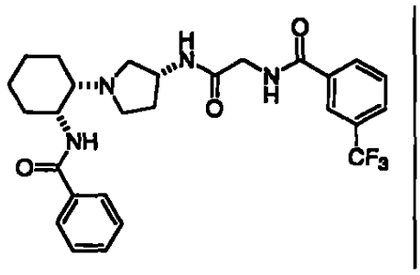
Etapa D



N-(2-{[(3R)-1-(cis-2-aminociclohexil)pirrolidin-3-il]amino}-2-oxoetil)-3-(trifluorometil)benzamida. A una botella de hidrogenación Parr se agregó N-(2-{[(3R)-1-(cis-2-azidociclohexil)pirrolidin-3-il]amino}-2-oxoetil)-3-(trifluorometil)benzamida (0.745 g, 1.70 mmol), disuelto en metanol (20 mL), seguido por la adición de Pd/C al 10% (0.15 g). Esta mezcla se hidrogenó a 50 psi por 3 h. Después el catalizador se filtró y se lavó con metanol, lo filtrado se concentró in vacuo para dar 0.70 g de N-(2-{[(3R)-1-(cis-2-

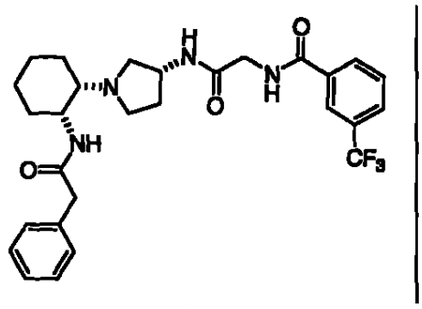
aminociclohexil)pirrolidin-3-il]amino}-2-oxoetil)-3-(trifluorometil)benzamida. EM (IE) calculado: $(M+H^+)$ = 413; encontrado: 413.3.

Etapa E



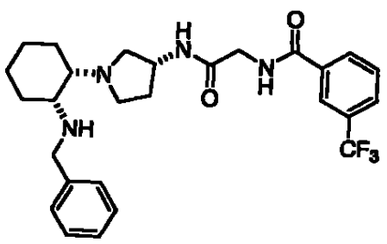
N-[2-({(3R)-1-[cis-2-(benzoilamino) ciclohexil]pirrolidin-3-il}amino-2-oxoetil]-3-(trifluorometil)benzamida. A una solución agitada de N-(2-{[(3R)-1-(cis-2-aminociclohexil)pirrolidin-3-il]amino}-2-oxoetil)-3-(trifluorometil)benzamida (0.48 g, 0.6 mmol) y ácido benzoico (0.088 g, 0.72 mmol) en CH_2Cl_2 (5 mL), se agregó Et_3N (0.25 mL, 1.8 mmol), seguido por EDC (0.138 g, 0.72 mmol) y HOBt (0.097 g, 0.72 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche. Entonces, la mezcla de reacción se diluyó con EtOAc y se lavó con Na_2CO_3 saturada y salmuera. La capa orgánica se secó ($MgSO_4$), se concentró y sometió a cromatografía instantánea (EtOAc al MeOH/EtOAc al 10%) para dar 0.13 g del compuesto del título. EM (IE) calculado: $(M+H)^+$ = 517.2; encontrado: 517.3.

Ejemplo 216



N-{2-oxo-2-[((3R)-1-{cis-2-[(fenilacetil)amino]-ciclohexil}pirrolidin-3-il)amino]etil}-3-(trifluorometil)benzamida. El compuesto del título se preparó siguiendo el procedimiento descrito para el Ejemplo 215. EM (IE) calculado: $(M+H)^+$ = 531.3; encontrado: 531.3.

Ejemplo 217

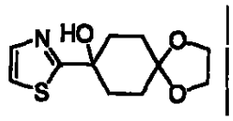


N-[2-({(3R)-1-[cis-2-(bencilamino)ciclohexil]pirrolidin-3-il}amino)-2-oxoetil]-3-(trifluorometil)benzamida. A una mezcla de benzaldehído (0.061 mL, 0.6 mmol) y N-(2-{[(3R)-1-(cis-2-aminociclohexil)pirrolidin-3-il]amino}-2-oxoetil)-3-(trifluorometil)benzamida (0.278 g, 0.60 mmol) en CH_2Cl_2 (10 mL) se agregó $NaB(OAc)_3H$ (0.128 g, 0.60 mmol). Después de ser

agitado a temperatura ambiente durante la noche bajo N_2, la mezcla de reacción se diluyó con EtOAc y se lavó con Na_2CO_3 saturado. La capa acuosa se extrajo con EtOA (3x). Las capas orgánicas combinadas se secaron ($MgSO_4$), concentraron y sometieron a cromatografía instantánea (EtOA a EtOAc:MeOH:Et_3N = 9:1:0.5) para dar 0.21 g del compuesto del título. EM (IE) calculado: $(M+H)^+$ = 503.3; encontrado: 503.4.

Ejemplo 218

Etapa A

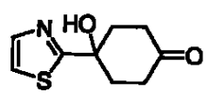


8-(1,3-tiazol-2-il)-1,4-dioxaspiro[4.5]decan-8-ol.

Una solución de n-butillitio (8.1 mL de solución 1.6 M en hexano, 12.92 mmol) se agregó a tiazol (1.0 g, 11.75 mmol) en THF (10 mL) a -78°C con agitación bajo N_2. Después de ser agitado a -78°C por 1h, se agregó una solución de mono-etilencetal de 1,4-ciclohexandiona (1.84 g, 11.75 mmol) en THF (10 mL), a la solución del compuesto litiado vía una jeringa y se agitó a 3 h a -78°C. Se agregó agua (5 mL), y la mezcla de reacción se calentó a temperatura ambiente y se extrajo usando EtOAc (3x). Las capas orgánicas combinadas se secaron ($MgSO_4$), filtraron, concentraron in vacuo y sometieron a cromatografía para dar 2.531 g de 8-(1,3-tiazol-

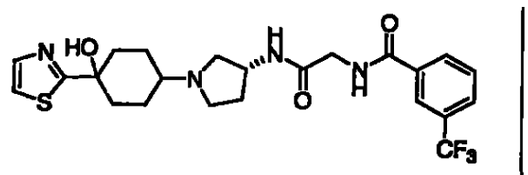
2-il)-1,4-dioxaspiro[4.5]decan-8-ol en 89% de rendimiento. EM (IE) calculada: $(M+H)^+$ = 242.1; encontrado: 242.2.

Etapa B



4-hidroxi-4-(1,3-tiazol-2-il)ciclohexanona. Una solución de 8-(1,3-tiazol-2-il)-1,4-dioxaspiro[4.5]decan-8-ol (1.0 g, 4.14 mmol) en 20 mL de THF/HCl 3N (1:1), se agitó por 1 h a 50°C. Después de enfriar 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 saturada de NaCl, se secaron ($MgSO_4$) y concentraron para dar 0.82 g de 4-hidroxi-4-(1,3-tiazol-2-il)ciclohexanona en rendimiento de 99%. EM (IE) calculado: $(M+H)^+$ = 198.1; encontrada: 198.2.

Etapa C

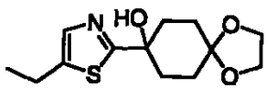


N-[2-({(3R)-1-[4-hidroxi-4-(1,3-tiazol-2-il)ciclohexil]pirrolidin-3-il}amino)-2-oxoetil]-3-(trifluorometil)benzamida. A una mezcla de 4-hidroxi-4-(1,3-

tiazol-2-il)ciclohexanona (0.075 g, 0.38 mmol) y N-[2-oxo-2-({2-oxo-2-[(3R)-pirrolidin-3-ilamino]etil}amino)etil]-3-(trifluorometil)benzamida (0.10 g, 0.317 mmol) en AcOH/CH_2Cl_2 al 2% (10 mL), se agregó $NaB(OAc)_3H$ (0.134 g, 0.634 mmol). Después de ser agitada durante la noche a temperatura ambiente bajo N_2, la mezcla de reacción se diluyó con EtOAc y se lavó con Na_2CO_3 saturada. Lo acuoso se extrajo con EtOAc (3x). Las capas orgánicas combinadas se secaron ($MgSO_4$), concentraron y sometieron a cromatografía instantánea [EtOAc a MeOH/EtOAc (1:9) después a MeOH/EtOAc/Et_3N al 5% (1:9:9.5)] para dar 0.141 del compuesto del título en 90% de rendimiento. EM (IE) calculado: $(M+H)^+$ = 497.2; encontrado: 497.3.

Ejemplo 219

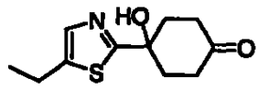
Etapa



8-(5-etil-1,3-tiazol-2-il)-1,4-dioxaspiro[4.5]decan-8-ol. Una solución de n-butillitio (5.70 mL de una solución 1.6M en hexano, 9.12 mmol) se agregó 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 ser agitado a -78°C por 1h, se agregó yoduro de etilo (0.736 mL, 9.12 mmol) a la solución del compuesto litiado vía

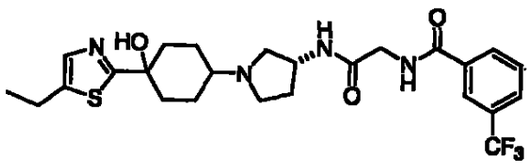
jeringa a-78°C. La mezcla de reacción se dejó calentar a temperatura ambiente lentamente y se agitó durante la noche. Se agregó agua y EtOAc. La capa acuosa se extrajo con EtOAc (3x). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con NaCl saturado, se secaron ($MgSO_4$), concentraron y sometieron a cromatografía instantánea usando EtOAc/hexano al 20% para dar 0.79 g del compuesto del título en 71% de rendimiento. EM (IE) calculado: $(M+H)^+$ = 270.1; encontrado 270.1.

Etapa B



4-(5-etil-1,3-tiazol-2-il)-4-hidroxiciclohexanona. Se preparó el compuesto del título a partir del cetal de la etapa A usando un procedimiento similar a aquel descrito en la etapa B del Ejemplo 218. EM (IE) calculado: $(M+H)^+$ = 226.1; encontrado: 226.2.

Etapa C

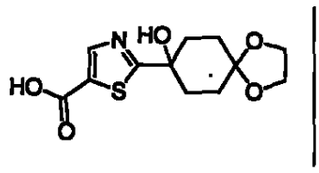


N-[2-({(3R)-1-[4-(5-etil-1,3-tiazol-2-il)-4-hidroxiciclohexil]pirrolidin-3-il}amino)-2-oxoetil]-3-(trifluorometil)benzamida. Se preparó el compuesto del título

a partir de la cetona de la etapa B usando un procedimiento similar a aquel descrito para el Ejemplo 218. EM (IE) calculado: $(M+H)^+$ = 525.2; encontrado: 525.2.

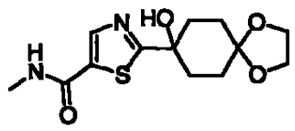
Ejemplo 220

Etapa A



Acido 2-(8-hidroxi-1,4-idoxaspiro[4.5]dec-8-il)-1,3-tiazol-4-carboxílico. Se agregó una solución de n-butillitio (17.1 mL de una solución 1.6M en hexano, 27.35 mml), 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 N_2. Después de ser agitada a -78°C por 1h, se agregó hielo seco (10 g, 227 mmol) a la solución del compuesto litiado y se agitó por 2 h a -78°C. Se agregó agua y la solución se calentó a temperatura ambiente. La mezcla entonces se trató con HCl 1N a pH 3 a 4 y se extrajo con EtOAc (3x). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con solución saturada de NaCl, se secaron ($MgSO_4$), y concentraron y se sometieron a cromatografía (EtOAc a AcOH/EAOAc al 1%) para dar 3.23 g de ácido 2-(8-hidroxi-1,4-dioxaspiro[4.5]dec-8-il)-1,3-tiazol-4-carboxílico. EM (IE) calculado: $(M+H)^+$ = 286.1; encontrado: 286.0.

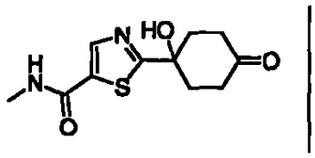
Etapa B



2-(8-hidroxi-1,4-dioxaspiro[4.5]dec-8-il)-N-metil-1,3-tiazol-4-carboxamida

A una solución agitada de ácido 2-(8-hidroxi-1,4-dioxaspiro[4.5]dec-8-il)-1,3-tiazol-4-carboxílico (0.30 g, 1.05 mmol) y metilamina (2M en THF, 2 mL, 4 mmol) en CH_2Cl_2 (10 mL), se agregó Et_3N (0.5 mL, 3.6 mmol), seguido por 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 reacción se diluyó con EtOAc y se lavó con Na_2CO_3 saturada y salmuera. La capa orgánica se secó ($MgSO_4$), se concentró y sometió a cromatografía instantánea (EtOA/EtOAc al 50%) para dar 0.16 g del compuesto del título en 50% de rendimiento. EM (IE) calculado: $(M+H)^+$ = 299.1; encontrado: 299.0.

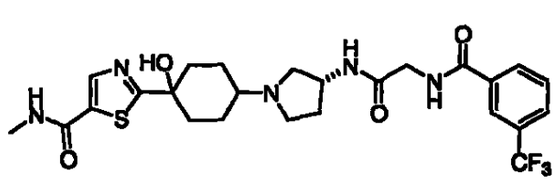
Etapa C



2-(1-hidroxi-4-oxociclohexil)-N-metil-1,3-tiazol-4-carboxamida. El compuesto del título se preparó por

conversión del cetal de la etapa B a una cetona usando un procedimiento similar a aquel descrito en la etapa B del Ejemplo 218. EM (IE) calculado: $(M+H)^+$ = 255.1; encontrado: 255.0.

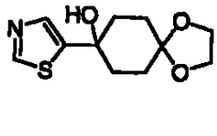
Etapa D



2-(1-hidroxi-4-{(3R)-3-[({[3-(trifluorometil)benzoil]amino}acetil)amino]pirrolidin-1-il}ciclohexil)-N-metil-1,3-tiazol-5-carboxamida. El compuesto del título se preparó a partir de la cetona de la etapa C usando un procedimiento similar a aquel descrito para el Ejemplo 218. EM (IE) calculado: $(M+H)^+$ = 554.2; encontrado: 554.1.

Ejemplo 221

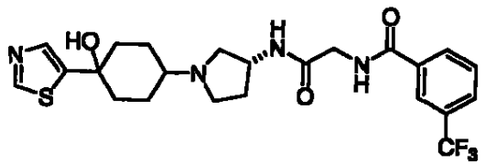
Etapa A



8-(1,3-tiazol-5-il)-1,4-dioxaspiro[4.5]decan-8-ol. Se agregó 2-TMS-tiazol (2.5 g, 15.89 mmol), a una solución de n-butillitio (11.9 mL, de solución 1.6M en hexano, 19.07

mmol) en THF (20 mL) a -78°C con agitación bajo N_2. Después de ser agitado a -78°C por 0.5, se agregó una solución de mono-etilencetal de 1,4-ciclohexandiona (2.48 g, 15.89 mmol) en THF (20 mL) a la solución de compuesto litiado vía jeringa y se agitó por 1 h a -78°C. Se agregó agua (5 mL) y EtOAc, y la mezcla de reacción se calentó a temperatura ambiente y se extrajo usando EtOAc (3x). Las capas orgánicas combinadas fueron secadas ($MgSO_4$), filtradas y recristalizadas de EtOAc para dar 3.4 g de 8-(1,3-tiazol-5-il)-1,4-dioxaspiro[4.5]decan-8-ol en 90% de rendimiento. EM (IE) calculado: $(M+H)^+$ = 242.1; encontrado: 242.1.

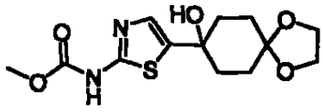
Etapa B



3-(trifluorometil)-N-[2-({(3R)-1-[4-hidroxi-4-(1,3-tiazol-5-il)ciclohexil]pirrolidin-3-il}amino-2-oxoetil]benzamida. El compuesto del título se preparó de 8-(1,3-tiazol-5-il)-1,4-dioxaspiro[4.5]decan-8-ol usando procedimientos similares a aquellos descritos para el Ejemplo 218. EM (IE): calculado. $(M+H)^+$ = 497.1, encontrado: 497.1.

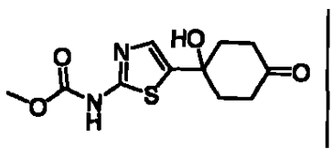
Ejemplo 222

Etapa A



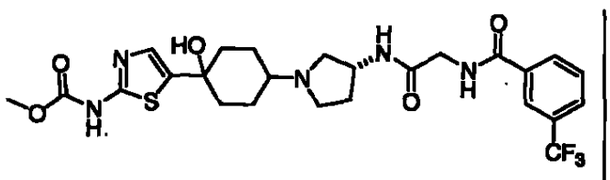
[5-(8-hidroxi-1,4-dioxaspiro[4.5]dec-8-il)-1,3-tiazol-2-il]carbamato. Una solución de n-butillitio (10.0 mL de solución 1.6 M en hexano, 15.93 mmol), se agregó a 1,3-tiazol-2-ilcarbamato de metilo (1.05 g, 6.64 mmol) en THF (10 mL) a -78°C con agitación bajo N_2. Después de ser agitado a -78°C por 1h, se agregó una solución de monoetilencetal de 1,4-ciclohexandiona (1.84 g, 11.75 mmol) en THF (10 mL), a la solución del compuesto litiado vía una jeringa a -78°C. La mezcla de reacción se dejó calentar a temperatura ambiente lentamente y se agitó durante la noche, se agregó agua y EtOAc. La capa acuosa se extrajo con EtOAc (3x). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con NaCl saturado, se secaron ($MgSO_4$), concentraron y sometieron a cromatografía instantánea (EtOAc/hexano al 50% a EtOAc/hexano al 75%) para dar 0.744 g del compuesto del título en 51% de rendimiento. EM (IE) calculado: $(M+H)^+$ = 315.1; encontrado: 315.0.

Etapa B



[5-(1-hidroxi-4-oxociclohexil)-1,3-tiazol-2-il]carbamato de metilo. Se preparó el compuesto del título a partir del cetal de la etapa A usando un procedimiento similar a aquel descrito en la etapa B del Ejemplo 218. EM (IE) calculado: $(M+H)^+$ = 270.1; encontrado: 270.0

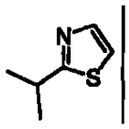
Etapa C



[5-(1-hidroxi-4-{(3R)-3-[({[3-(trifluorometil)benzoil]amino}acetil)amino]pirrolidin-1-il}ciclohexil)-1,3-tiazol-2-il]carbamato de metilo. Se preparó el compuesto del título a partir de la cetona de la etapa B usando un procedimiento similar a aquel descrito para el Ejemplo 218. EM (IE) calculado: $(M+H)^+$ = 569.3; encontrado: 569.1.

Ejemplo 223

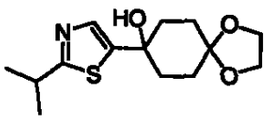
Etapa A



2-isopropil-1,3-tiazol. A una botella de hidrogenación Parr, se agregó 2-isopropenil-1,3-tiazol (1.8 g, 14.38), disuelta en metano (25 mL), seguida por la adición

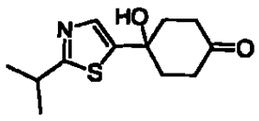
de $Pd(OH)_2$ (0.6 g). Esta mezcla se hidrogenó a 50 psi por 48 horas. Después el catalizador se filtró y se lavó con metanol, lo filtrado se concentró in vacuo para dar 1.65 g de 2-isopropil-1,3-tiazol en 92% de rendimiento. EM (IE) calculado: $(M+H)^+$ = 128.1; encontrado: 128.0.

Etapa B



8-(2-isopropil-1,3-tiazol-5-il)-1,4-dioxaspiro[4.5]decan-8-ol. Se preparó el compuesto del título a partir del intermediario de la etapa A usando un procedimiento similar a aquel descrito en la etapa A del Ejemplo 221. EM (IE) calculado: $(M+H)^+$ = 284.1; encontrado 284.2.

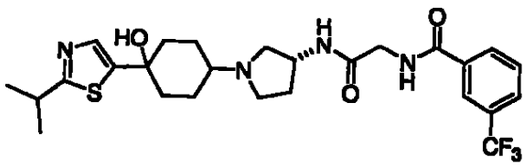
Etapa C



4-hidroxi-4-(2-isopropil-1,3-tiazol-5-il)ciclohexanona. Se agitó una solución de 8-(2-isopropil-1,3-tiazol-5-il)-1,4-dioxaspiro[4.5[decan-8-ol (0.714 g, 2.52 mmol) en 15 mL de THF/HCl 1N (1:1), durante la noche 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 saturada de NaCl, se secaron ($MgSO_4$), y concentraron para dar 0.65 g de 4-hidroxi-4-(2-isopropil-1,3-tiazol-5-il)ciclohexanona en 98% de rendimiento. EM (IE) calculado: $(M+H)^+$ = 240.1; encontrado: 240.0.

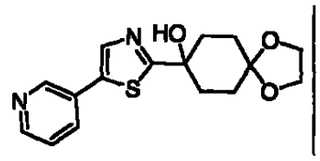
Etapa D



N-[2-({3R)-1-[4-hidroxi-4-(2-isopropil-1,3-tiazol-5-il)ciclohexil]pirrolidin-3-il}amino)-2-oxoetil]-3-(trifluorometil)benzamida. A una botella de hidrogenación Parr se agregó 4-hidroxi-4-(2-isopropil-1,3-tiazol-5-il)ciclohexanona (0.363 g, 1.52 mmol) y N-[2-oxo-2-({2-oxo-2-[(3R)-pirrolidin-3-ilamino]etil}amino)etil]-3-(trifluorometil)benzamida (0.435 g, 1.38 mmol), disuelto en CH_2Cl_2 (20 mL), seguido por la adición de $Pd(OH_2)$ al 10% (0.8 g). Esta mezcla se hidrogenó a 50 psi por 24 horas. Después el catalizador se filtró y se lavó con metanol, lo filtrado se concentró in vacuo y se sometió a cromatografía para dar 0.345 g del compuesto del título en 62% de rendimiento. EM (IE) calculado: $(M+1)^+$ = 539.2; encontrado: 539.1.

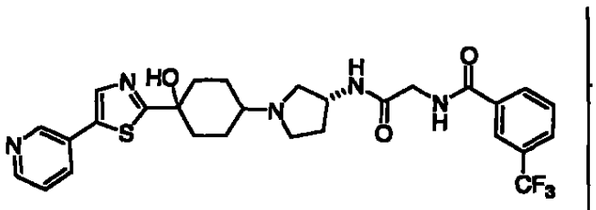
Ejemplo 224

Etapa A



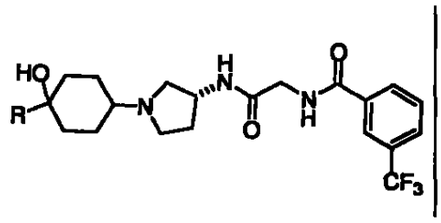
8-(5-piridin-3-il-1,3-tiazol-2-il)-1,4-dioxaspiro[4,5[decan-8-ol. Una solución de n-butillitio (7.8 mL de solución 1.6M en hexano, 12.45 mmol) se agregó a 8-(1,3-tiazol-5-il)-1,4-dioxaspiro[4.5]decan-8-ol (1.0 g, 4.15 mmol) en THF (20 mL) a -78°C con agitación bajo N2. Después de ser agitada a -78°C por 0.5h, 12.5 mL de solución 0.5M de $ZnCl_2$ (6.23 mmol) en THF se agregó. La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente por 0.5 h y se agregó vía jeringa, una mezcla de 3-bromopiridina (0.40 mL, 4.15 mmol) y $PdCl_2(PPh_3)_2$ (0.11 g, 0.16 mmol) en 5 mL de THF. Después de someter a reflujo durante la noche, la reacción se enfrió rápidamente con 10 mL de solución saturada de NH_4Cl. La capa acuosa se extrajo usando EtOAc (3x). Las capas orgánicas combinadas se secaron ($MgSO_4$), filtraron, concentraron in vacuo y sometieron a cromatografía para proporcionar 0.68 g del compuesto del título en rendimiento del 52%. EM (IE) calculado: $(M+H)^+$ = 319.1; encontrado: 319.1.

Etapa B



N-[2-({(3R)-1-[4-hidroxi-4-(5-piridin-3-il-1,3-tiazol-2-il)ciclohexil]pirrolidin-3-il}amino)-2-oxoetil]-3-(trifluorometil)benzamida. El compuesto del título se preparó a partir del cetal de la etapa A usando procedimientos similares a aquellos descritos por el Ejemplo 218. EM (IE): calculado $(M+H)^+$ 574.2, Encontrado:574.1

Se prepararon los siguientes ejemplos usando procedimientos análogos a aquellos descritos para los Ejemplos 218-224.

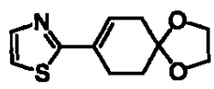


Ejemplo #	R	EM $(M+H)^+$
225	5-(morfolin-4-ilcarbonil)-1,3-tiazol-2-ilo	610
226	5-aminocarbonil-1,3-tiazol-2-ilo	540
227	5-dimetilaminocarbonil-1,3-tiazol-2-ilo	568
228	5-(pirrolidin-1-ilcarbonil)-1,3-tiazol-2-ilo	594
229	5-alil-1,3-tiazol-2-ilo	536

Ejemplo #	R	EM (M+H)$^+$
230	5-propil-1,3-tiazol-2-ilo	538
231	5-etilaminocarbonil-1,3-tiazol-2-ilo	568
232	5-fenil-1,3-tiazol-2-ilo	573
233	5-metil-1,3-tiazol-2-ilo	511
234	5-hidroximetil-1,3-tiazol-2-ilo	527
235	5-(1-hidroxi-1-metiletil)-1,3-tiazol-2-ilo	555
236	5-metoximetil-1,3-tiazol-2-ilo	541
237	5-(piridin-2-il)-1,3-tiazol-2-ilo	574
238	2-(pirrolidin-1-il)-1,3-tiazol-4-ilo	566
239	2-(morfolin-4-il)-1,3-tiazol-4-ilo	(M-H_2O+H)$^+$=562
240	2-metil-1,3-tiazol-5-ilo	511
241	2-(1-hidroxi-1-metiletil)-1,3-tiazol-5-ilo	555
242	2-(pirrolidin-1-ilmetil)-1,3-tiazol-5-ilo	566
243	2-etoxi-1,3-tiazol-5-ilo	541
244	2-etil-1,3-tiazol-5-ilo	525
245	2-(pirrolidin-1-ilmetil)-1,3-tiazol-5-ilo	580
246	2-(morfolin-4-il)-1,3-tiazol-5-ilo	582
247	2-metoximetil-1,3-tiazol-5-ilo	541
248	2-isobutil-1,3-tiazol-5-ilo	553
249	2-etilaminocarbonil-1,3-tiazol-5-ilo	568
250	2-(pirrolidin-1-ilcarbonil)-1,3-tiazol-5-ilo	594
251	2-(morfolin-4-ilcarbonil)-1,3-tiazol-5-ilo	610
252	2-(piridin-3-il)-1,3-tiazol-5-ilo	574
253	2-(piridin-2-il)-1,3-tiazol-5-ilo	574
254	4-metil-1,3-tiazol-2-ilo	511
255	1,3-benzotiazol-2-ilo	547

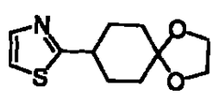
Ejemplo 256

Etapa A



2-(1,4-dioxaspiro[4.5]dec-7-en-8-il)-1,3-tiazol. A una mezcla de 8-(1,3-tiazol-2-il)-1,4-dioxaspiro[4.5]decan-8-ol (0.8 g, 3.32 mmol) en piridina (10 mL) a 0°C, se agregó cloruro de tionilo (2.5 mL, 34.3 mmol) bajo N_2. Después de ser agitada por 2h a 0° bajo N_2, se agregó agua y EtOAc. La capa acuosa se extrajo con EtOAc (3x). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con NaCl saturada, se secaron ($MgSO_4$), concentraron y sometieron a cromatografía instantánea usando EtOAc/hexano al 10% para dar 0.27 g del compuesto del título en 36% de rendimiento. EM (IE) calculado: $(M+1)^+$ = 224.1; encontrado: 224.2.

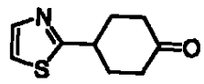
Etapa B



2-(1,4-dioxaspiro[4.5]dec-8-il)-1,3-tiazol. A una botella de hidrogenación Parr, se agregó 2-(1,4-dioxaspiro[4.5]dec-7-en-8-il)-1,3-tiazol (0.22 g, 0.99 mmol), disuelto en metanol (15 mL), seguida por adición de Pd/C al 10% (0.08 g). Esta mezcla se hidrogenó a 50 psi durante la

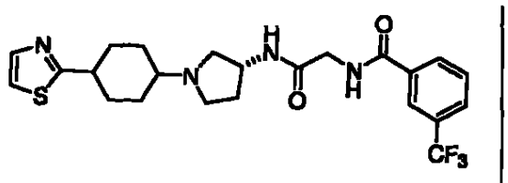
noche. Después el catalizador se filtró y lavó con metanol, lo filtrado se concentró in vacuo para dar 0.21 g de 2-(1,4-dioxaspiro[4.5]dec-8-il)-1,3-tiazol en 95% de rendimiento. EM (IE) calculado: $(M+H)^+$ = 226.1; encontrado: 225.9.

Etapa C



4-(1,3-tiazol-2-il)ciclohexanona. Una solución de 2-(1,4-dioxaspiro[4.5]dec-8-il)-1,3-tiazol (0.21 g, 0.93 mmol) en 10 mL de THF/3NHCl (1:1), se agitó por 2 h 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 saturada de NacL, se secó ($MgSO_4$) y concentró para dar 0.16 g de 4-(1,3-tiazol-2-il)ciclohexanona en 95% de rendimiento. EM (IE) calculado: $(M+H)^+$ = 181.1; encontrado: 181.9.

Etapa D

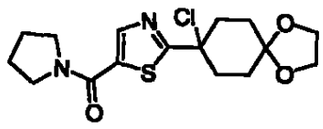


N-[2-oxo-2-({(3R)-1-[4-(1,3-tiazol-2-il)ciclohexil]pirrolidin-3-il}amino)etil]-3-(trifluorometil)benzamida. A la mezcla de 4-(1,3-tiazol-2-

il)ciclohexanona (0.069 g, 0.38 mmol) y N-[2-oxo-2-({2-oxo-2-[(3R)-pirrolidin-3-ilamino]etil}amino)etil]-3-(trifluorometil)benzamida (0.10 g, 0.32 mmol) en AcOH/CH_2Cl_2 al 2% (10 mL), se agregó $NaB(OAc)_3H$ (0.134 g, 0.634 mmol). Después de ser agitada durante la noche a temperatura ambiente bajo N_2, la mezcla de reacción se diluyó con EtOAc y se lavó con Na_2CO_3 saturada. La capa acuosa se extrajo con EtOAc (3x). Las capas orgánicas combinadas se secaron ($MgSO_4$), concentraron y sometieron a cromatografía instantánea [EtOAc a MeOH/EtAOc (1:9) después a MeOH/EtOAc/Et3N al 5% (1:9:9.5)] para dar 0.129 g del compuesto del título en 85% de rendimiento. EM (IE) calculado: $(M+H)^+$ = 480.2; encontrado: 480.3.

Ejemplo 257

Etapa A

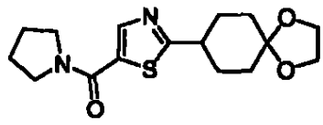


2-(8-cloro-1,4-dioxaspiro[4.5]dec-8-il)-5-(pirrolidin-1-ilcarbonil)-1,3-tiazol

A una mezcla de 8-[5-(pirrolidin-1-ilcarbonil)-1,3-tiazol-2-il]-1,4-dioxaspiro[4.5]decan-8-ol (0.2 g, 3.32 mmol) en piridina (3 mL) a 0°C, se agregó cloruro de tionilo (0.5 mL, 6.86 mmol) bajo N_2. La mezcla se calentó a temperatura

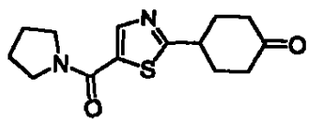
ambiente y se agitó durante la noche. Después que la reacción se concentró, se agregó agua y EtOAc. La capa acuosa se extrajo con EtOAc (2x). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con NaCl saturado, se secó ($MgSO_4$), concentró y sometió a cromatografía instantánea (EtOAc/hexano al 50% a EtOAc) para dar 0.10 g del compuesto del título en 53% de rendimiento. EM (IE) calculado: $(M+H)^+$ = 356.1; encontrado: 357.0.

Etapa B



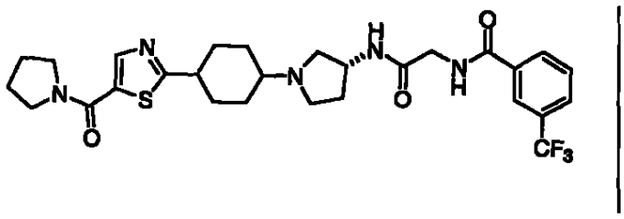
2-(1,4-dixoaspiro[4.5]dec-8-il)-5-(pirrolidin-1-ilcarbonil)-1,3-tiazol. A una botella de hidrogenación Parr se agregó 2-(8-cloro-1,4-dioxaspiro[4.5]dec-8-il)-5-(pirrolidin-1-ilcarbonil)-1,3-tiazol (0.095 g, 0.266 mmol), disuelta en metanol (10 mL), seguida por la adición de Pd/C al 10% (0.02 g). Esta mezcla se hidrogenó a 50 psi durante la noche. Después el catalizador se filtró y lavó con metanol, lo filtrado se concentró in vacuo para dar 0.083 g de 2-(1,4-dioxaspiro[4.5]dec-8-il)-5-(pirrolidin-1-ilcarbonil)-1,3-tiazol en 97% de rendimiento. EM (IE) calculado: $(M+H)^+$ = 322.1; encontrado: 322.0

Etapa C



4-[5-(pirrolidin-1-ilcarbonil)-1,3-tiazol-2-il]ciclohexanona. Se preparó el compuesto del título a partir del cetal de la etapa B usando un procedimiento similar a aquel descrito en la etapa C del Ejemplo 256. EM (IE) calculado: $(M+H)^+$ = 279.1; encontrado: 279.0.

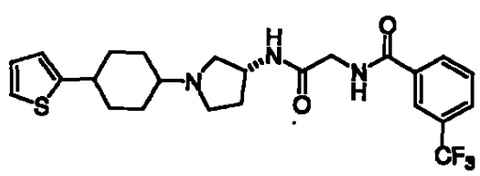
Etapa D



N-{2-oxo-2-[((3R)-1-{4-[5-(pirrolidin-1-ilcarbonil)-1,3-tiazol-2-il]ciclohexil}pirrolidin-3-il)amino]etil}-3-(trifluorometil)benzamida. Se preparó el compuesto del título a partir de la cetona de la etapa C usando un procedimiento similar a aquel descrito para el Ejemplo 256. EM (IE) calculado: $(M+H)^+$ = 578.2; encontrado: 578.1.

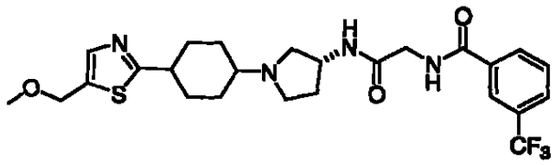
Se prepararon los siguientes Ejemplos en una forma similar.

Ejemplo 258



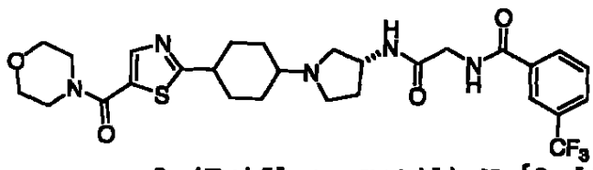
N-[2-oxo-2-({(3R)-1-[4-(2-tienil)ciclohexil]pirrolidin-3-il}amino)etil]-3-(trifluorometil)benzamida. EM (IE): Calculado. $(M+H)^+$ 479.2, encontrado: 479.3.

Ejemplo 259



3-(trilfuorometil)-N-{2-[((3R)-1-{4-[5-(trifluorometil)-1,3-tiazol-2-il]ciclohexil}pirrolidin-3-il)amino]-2-oxoetil}benzamida. EM (IE): calculado: $(M+H)^+$ 525.2, Encontrado: 525.2

Ejemplo 260

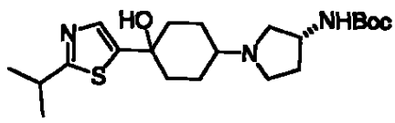


3-(Trifluorometil)-N-{2-[((3R)-1-{4-[5-(morfolin-4-ilcarbonil)-1,3-tiazol-2-il]ciclohexil}pirrolidin-3-il)amino]-2-oxoetil}benzamida. EM (IE): calculado: $(M+H)^+$

594.2; Encontrado: 594.2.

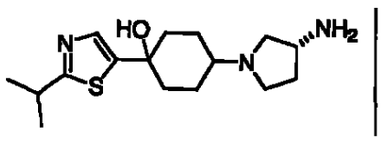
Ejemplo 261

Etapa A



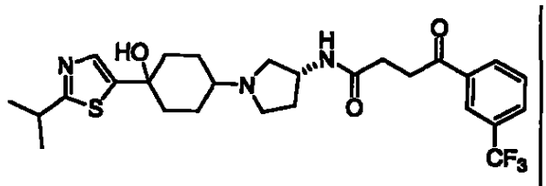
{(3R)-1-[4-hidroxi-4-(2-isopropil-1,3-tiazol-5-il)ciclohexil]pirrolidin-3-il}carbamato de metilo. A una botella de hidrogenación Parr, se agregó 4-hidroxi-4-(2-isopropil-1,3-tiazol-5-il)ciclohexanona (0.50 g, 2.09 mmol) y (3R)-pirrolidin-3-ilcarbamato de terc-butilo (0.373 g, 2.0 mml) disuelto en CH_2Cl_2 (20 mL), seguido por la adición de Pd/C al 10% (0.12 g). Esta mezcla se hidrogenó a 35 psi por 24 horas. Después que el catalizador se filtró y lavó con metanol, lo filtrado se concentró in vacuo y se sometió a cromatografía usando MeOH/EtOAc/Et_3N (1:9:0.1) para dar 0.62 g del compuesto del título en 76% rendimiento. EM (IE) calculado $(M+H)^+$ = 409.2; encontrado: 410.2.

Etapa B



4-[(3R)-3-Aminopirrolidin-1-il]-1-(2-isopropil-1,3-tiazol-5-il)ciclohexanol. La mezcla de {(3R)-1-[4-hidroxi-4-(2-isopropil-1,3-tiazol-5-il)ciclohexil]pirrolidin-3-il}carbamato de ter-butilo (0.50 g, 1.22 mmol) en HCl 4N/dioxano (10 mL), se agitó a temperatura ambiente por 1 hora. La solución se concentró para dar 0.397 g del compuesto del título como la sal 2 HCl. EM (IE) calculado: $(M+H1^+)$ = 309.2; encontrado: 310.2.

Etapa C

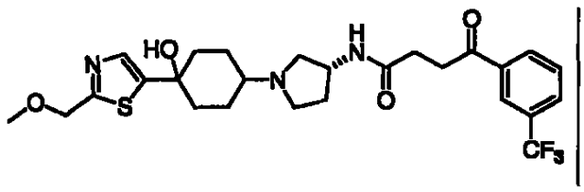


N-{(3R)-1-[4-hidroxi-4-(2-isopropil-1,3-tiazol-5-il)ciclohexil]pirrolidin-3-il}-4-oxo-4-[3-(trifluorometil)fenil]butanamida. A una solución agitada de sal 3HCl de 4-[(3R)-3-aminopirrolidin-1-il]-1-(2-isopropil-1,3-tiazol-5-il)ciclohexanol (0.233 g, 0.557 mmol) y ácido 4-oxo-4-[3-(trifluorometil)fenil]butanoico (0.15 g, 0.61 mmol) en DMF (5 mL), se agregó Et_3N (0.34 mL; 2.44 mmol), seguido por BOP (0.296 g, 0.67 mmol). La mezcla se agitó durante la noche a temperatura ambiente. Después, la mezcla de reacción se diluyó con EtOAc y se lavó con Na_2CO_3 saturado y salmuera. La capa orgánica se secó ($MgSO_4$), concentró y sometió a cromatografía instantánea (EtOAc a MeOH/EtOAc al 10%) para

dar 0.075 g del compuesto del título. EM (IE) calculado: $(M+H)^+$ = 538.2; encontrado: 538.1.

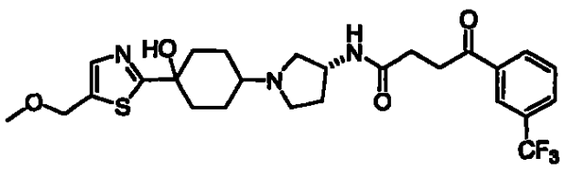
Se prepararon los siguientes ejemplos en una manera similar.

Ejemplo 262



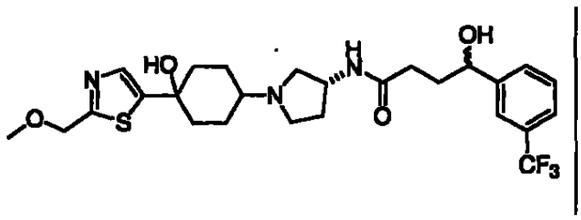
4-[3(trifluorometil)fenil]-N-((3R)-1-{4-hidroxi-4-[5-(metoximetil)-1,3-tiazol-2-il]ciclohexil}pirrolidin-3-il)-4-oxobutanamida. EM (IE): calculado. $(M+H)^+$ 540.2, encontrado: 540.2.

Ejemplo 263



4-[3-(trifluorometil)fenil]-N-((3R)-1-{4-hidroxi-4-[5-(metoximetil)-1,3-tiazol-2-ol]ciclohexil}pirrolidin-3-il)-4-oxobutanamida. EM (IE): calculado. $(M+H)^+$ 540.2, encontrado: 540.2.

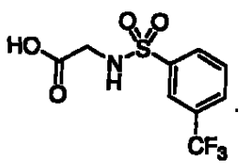
Ejemplo 264



N-((3R)-1-{4-hidroxi-4-[5-(metoximetil)-1,3-tiazol-2-il]-4-hidroxi-ciclohexil}pirrolidin-3-il)-4-[3-(trifluorometil)fenil]butanamida. A una solución de N-((3R)-1-{4-hidroxi-4-[5-(metoximetil)-1,3-tiazol-2-il]ciclohexil}pirrolidin-3-il)-4-oxo-4-[3-(trifluorometil)fenil]butanamida (19.2 mg, 0.036 mol) en metanol (1.0 mL), se agregó tetrahidroborato de sodio (2.7 mg, 0.071 mmol) y la mezcla se agitó por 1 hora. La mezcla se purificó por CLAR preparativa, eluyendo con H_2O/CH_3CN/TFA al 5%, para proporcionar el compuesto deseado como una mezcla de dos diastereómeros (10 mg, 99.7% puro). CLEM: 542.2 ($M+H^+$, 100%): ^{1}H-RMN (CD_3OD) δ 7.70 (s, 1H), 7.63-7.53 (m, 4H), 4.80-4.77 (m, 1H), 4.65 (s, 2H), 4.4 (m, 1H), 3.96-3.93 (m, 1H), 3.84-3.72 (m, 1H), 3.57-3.49 (m, 1H), 3.38 (s, 3H), 3.24-3.12 (m, 0.5H), 3.10-3.06 (m, 0.5H), 2.53-2.51 (m, 0.5H), 2.36-2.31 (m, 4.5H), 2.19 (s, 2H}, 2.09-1.99 (m, 6H), 1.92-1.86 (m, 2H).

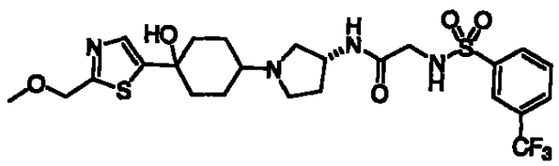
Ejemplo 265

Etapa A



Ácido (3-trifluorofenil)sulfonil]aminoacético. A una solución de glicina (0.75 g, 10 mmol) en agua (30 mL) y THF (30 L) a 0°C, se agregó cloruro de 3-(trifluorometil)bencensulfonilo (2.44 g, 10 mmol) en forma de porciones durante un periodo de 5 minutos. Después que la adición se completó, la mezcla de reacción se agitó por unas 0.5h adicionales a temperatura ambiente, seguida por enfriamiento adicional en un baño helado. Después de la acidificación de la mezcla de reacción con HCl concentrado a pH 1, el producto crudo se extrajo con acetato de etilo. Los extractos orgánicos se combinaron, lavaron con solución salina (50 mL), secaron sobre sulfato de sodio, concentraron in vacuo, formados como sólido blanco precipitado viscoso. El producto se recristalizó de etanol acuoso para dar el compuesto deseado del ácido ([(3-trifluorofenil)sulfonil]aminoacético, 58%) como un sólido cristalino blanco con las siguientes características: CLEM: 282.2 $(M-H)^-$.

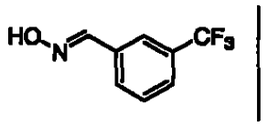
Etapa B



N-((3R)-1-{4-[5-(metoximetil)-1,3-tiazol-2-il]-4-hidroxiciclohexil}pirrolidin-3-il)-2-({[3-(trifluorometil)fenil]sulfonil}amino)acetamida. A una solución de ácido ({[3-(trifluorometil)fenil]sulfonil}amino)acético (64 mg, 0.22 mmol) y clorhidrato de 4-[(3R)-3-aminopirrolidin-1-il]-1-[5-(metoximetil)-1,3-tiazol-2-il]ciclohexanol (72 mg, 0.19 mmol) en DMF (5 mL) a 0°C, se agregó TEA (38 mg, 0.38 mmol) y BOP hexafluorofosfato de (benzotriazol-1-iloxi)tris(dimetilamino)fosfonio (99 mg, 0.22 mmol). La mezcla de reacción se agitó por 2 h, y se enfrió rápidamente con agua (5 mL) y se extrajo con acetato de etilo (2 x 25 mL). Los extractos orgánicos se combinaron, lavaron con solución salina (10 mL), se secaron sobre sulfato de sodio, concentraron in vacuo. El residuo se sometió a cromatografía en gel de sílice, eluyendo con hidróxido de amonio al 1% en acetato de etilo/hexanos (100/0 a 90/10). Las fracciones apropiadas fueron combinadas para proporcionar dos isómeros del compuesto deseado en una relación 1 a 1 con las siguientes características: EM: 577.4 $(M+H)^+$, 100%).

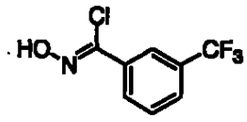
Ejemplo 266

Etapa A



Oxima de 3-(trifluorometil)benzaldehído. A un matraz que contiene 2-trifluorobenzaldehído (1.74 g, 10 mmol) y clorhidrato de hidroxilamina (0.76 g, 11 mmol) en metanol (25 mL), se agregó TEA (0.65 g, 11 mmol). La mezcla de reacción se calentó a reflujo por 3 h, neutralizó a pH 6.0, y se extrajo con acetato de etilo (3 x 20 mL). Los extractos orgánicos se combinaron, lavaron con solución salina (2 mL), se secaron sobre sulfato de sodio, concentraron in vacuo para dar oxima de 3-(trifluorometil)benzaldehído (1.9 g) como un aceite incoloro. CLEM: 190.2 $(M+H)^+$ 100%).

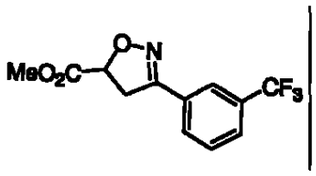
Etapa B



Cloruro de N-hidroxi-3-(trifluorometil)bencencarboximidoilo. A un matraz seco que contiene oxima de 3-(trifluorometil)benzaldehído (1.89 g, 10 mol) en cloruro de metileno (100 mL), se agregó N-clorosuccinimida (1.40 g, 10.5 mmol) lentamente a 0°C. La

mezcla de reacción se calentó a 45°C por 2h, se vertió en hielo, diluyó con H_2O (20 mL) y se extrajo con EtOAc (100 mL). La fase orgánica se lavó con H_2O (2x25 mL) y solución salina (25 mL), se secó sobre sulfato de sodio, concentró in vacuo para dar cloruro de N-hidroxi-3-(trifluorometil)bencencarboximidoilo (2 g, 90%). CLEM: 224.4 ($M+H^+$).

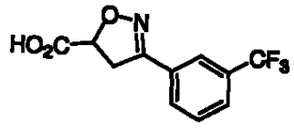
Et apa C



3-[3-(trifluorometil)fenil]-4,5-dihidroisoxazol-5-carboxilato de metilo. A un matraz que contiene cloruro de N-hidroxi-3-(trifluorometil)bencencarboximidoilo (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 agregó TEA (0.90 g, 8.8 mmol). La mezcla de reacción se calentó lentamente a temperatura ambiente, se agitó por 20 h, se enfrió rápidamente con agua (30 mL) y se extrajo con cloruro de metileno (2x50 mL). Los extractos orgánicos se combinaron, lavaron con solución salina (50 mL), se secaron sobre sulfato de sodio, concentraron in vacuo y sometieron a cromatografía en gel de sílice, eluyendo con cloruro de metileno/metanol (100/1 a 95/5). Las fracciones apropiadas fueron combinadas y

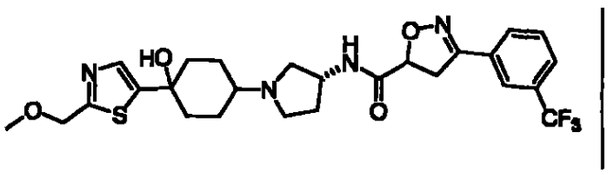
concentradas in vacuo para dar 3-[3-(trifluorometil)fenil]-4,5-dihidroisoxazol-5-carboxilato de metilo (2.3 g, 100%). CLEM: 274.2 ($M+H^+$, 100%); ^{1}H-RMN ($CDCl_3$) δ: 8.03 (s, 1H), 7.92 (d, 1H), 7.71 (d, 1H), 7.59 (dd, 1H), 5.28 (dd, 1H), 3.86 (s, 3H), 3.71 (dd, 2H).

Etapa D



Ácido 3-[3-(trifluorometil)fenil]-4,5-dihidroisoxazol-5-carboxílico. A una solución de 3-[3-(trifluorometil)fenil]-4,5-dihidroisoxazol-5-carboxilato de metilo (2.3 g, 8.4 mmol) en THF (10 mL), se agregó 2M de hidróxido de sodio en agua (10 mL) a 0°C. La mezcla de reacción se calentó lentamente a temperatura ambiente, se agitó por 2 h, se neutralizó con HCl 2N a pH 7, y se extrajo con acetato de etilo (2x50 mL). Los extractos orgánicos se combinaron, lavaron con solución salina (50 mL), se secaron sobre sulfato de sodio, 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 fueron combinadas y concentradas in vacuo para dar ácido 3-[3-(trifluorometil)fenil]-4,5-dihidroisoxazol-5-carboxílico (2.18 g, 100%), como un sólido cristalino blanco. CLEM: 258.2 ($M-H^-$, 100%).

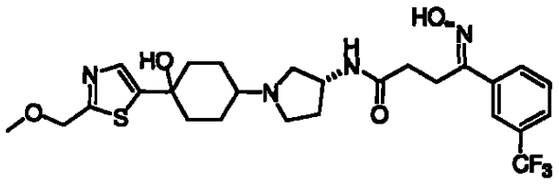
Etapa E



N-((3R)-1-{4-hidroxi-4-[2-(metoximetil)-1,3-tiazol-5-il]cxiclohexil}pirrolidin-3-il)-3-[3-(trifluorometil)fenil]-4,5-dihidroisoxazol-5-carboxamida. A una solución de clorhidrato de 4-[(3R)-3-aminopirrolidin-1-il]-1-[2-(metoximetil)-1,3-tiazol-4-il]ciclohexanol (90.0 mg, 0.234 mmol) en DMF (5 mL) se agregó ácido 3-[3-(trifluorometil)fenil]-4,5-dihidroisoxazol-5-carboxílico (60.7 mg, 0.234 mmol), clorhidrato de N-(3-dimetilaminopropil)-N'-etilcarbodiimida (49.4 mg, 0.258 mmol) y TEA (28.4 mg, 0.281 mmol). La mezcla de reacción se agitó a ta por 2 h, y se enfrió rápidamente con agua (5 mL) y se extrajo con acetato de etilo (2 x 25 mL). Los extractos orgánicos fueron combinados, se lavaron con solución salina (10 mL), se secaron sobre sulfato de sodio, concentraron in vacuo. El residuo se sometió a cromatografía en gel de sílice, eluyendo con hidróxido de amonio al 1% en acetato de etilo/metanol (100/0 a 90/10). Las fracciones apropiadas fueron combinadas para proporcionar los isómeros cis y trans en una relación 1 a 1. Cada isómero fue además purificado puro CLAR eluido con H_2O/CH_3CN/TFA (10/90/0.5 a 100/0/0.05), para proporcionar la sal TFA de N-((3R)-1-{4-hidroxi-4-[2-

(metoximetil)-1,3-tiazol-5-il]ciclohexil}pirrolidin-3-il)-3-[3-(trifluorometil)fenil]-4,5-dihidroixosazol-carboxamida (total 40 mg, 31%) como sólidos blancos. CLEM: 553 $(M+H)^+$, 100%). Cada fracción mostró dos picos (1 a 1). CLAR y mayor que 95% de pureza.

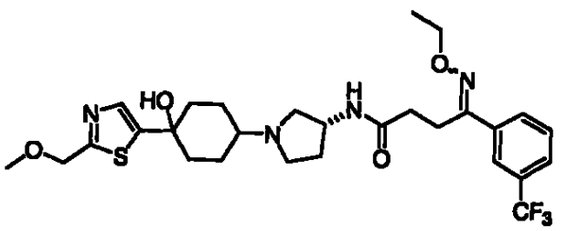
Ejemplo 267



(4Z) y (4E)-4-(hidroxiimino)-N-((3R)-1-{4-hidroxi-4-[5-(metoximetil)-1,3-tiazol-2-il]ciclohexil}pirrolidin-3-il)-4-[3-(trifluorometil)fenil]butanamida. A una solución de N-((3R)-1-[4-hidroxi-4-[5-(metoximetil)-1,3-tiazol-2-il]ciclohexil}pirrolidin-3-il)-4-oxo-4-[3-(trifluorometil)fenil]butanamida (19.2 mg, 0.036 mmol) en metanol (1.0 mL), se agregó clorhidrato de hidroxilamina (9.9 mg, 0.14 mmol) y TEA (14 mg, 0.14 mmol). Después de someter a reflujo por 4 horas, la mezcla se concentró y el residuo se purificó por CLAR preparativa, eluyendo con H_2O/CH_3CN/TFA al 0.05%, para proporcionar los compuestos deseados como la sal de TFA (15 mg, 97% puro). CLAM: 555.2 $(M+H)^+$; ^{1}H-RMN (CD_3OD), δ 7.98 (s, 1H), 7.92 (m, 1H), 7.67-7.55 (m, 3H), 4.64 (s, 2H), 4.31 (m, 1H), 3.86-3.66 (m, 2H), 3.50-3.45 (m, 1H), 3.44

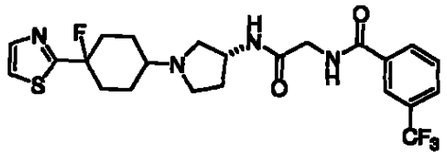
(s, 3H), 3.20 (m, 0. 5H), 3.11 (m, 2H), 2.98 (m, 0.5H), 2.51 (m, 3H), 2.33 (m, 2H), 2.16 (s, 2H), 1.97 (m 4H), 1.84 (m, 2H).

Ejemplo 268



(4Z) y (4E)-4-(etoxiimino)-N-((3R)-1-{4-hidroxi-4-[5-(metoximetil)-1,3-tiazol-2-il]ciclohexil}pirrolidin-3-il)-4-[3-(trifluorometil)fenil]butanamida. Se preparó el compuesto del título en una manera similar a aquella del Ejemplo 267. EM $(M+H)^+$ 583.2.

Ejemplo 269

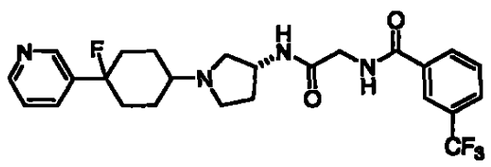


N-[2-({3R)-1-[4-fluoro-4-(1,3-tiazol-2-il)ciclohexil]pirrolidin-3-il}amino)-2-oxoetil]-3-(trifluorometil)benzamida. Se agregó DAST (0.2 mL; 1.5 mmol) a N-[2-({(3R)-1-[4-hidroxi-4-(1,3-tiazol-2-il)ciclohexil]pirrolidin-3-il}amino)-2-oxoetil]-3-(trifluorometil)benzamida (0.06 g, 0.12 mmol) en CH_2Cl_2 (5 mL)

a -78°C con agitación bajo N_2. La solución se dejó calentar a 0°C lentamente y se agitó por 1 h. Se agregó agua y EtOAc. La capa acuosa se extrajo con EtOAc (3x). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con NaCl saturado, se secaron ($MgSO_4$), concentraron y purificaron por cromatografía instantánea y CLAR de fase inversa para dar 0.020 g del compuesto del título en 31% de rendimiento. EM (IE) calculado: $(M+H^+)$ = encontrado 499.2; encontrado 499.1.

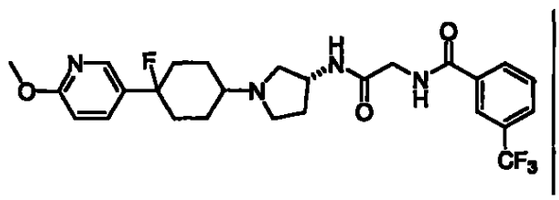
Se prepararon los siguientes Ejemplos en una manera similar.

Ejemplo 270



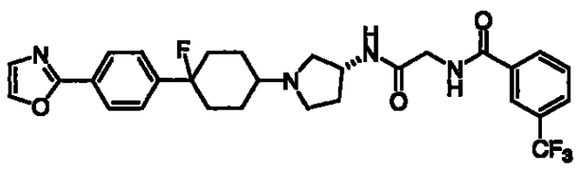
N-(2-{[(3R)-1-(4-fluoro-4-piridin-3-ilciclohexil)pirrolidin-3-il]amino}-2-oxoetil)-3-(trifluorometil)benzamida. EM $(M+H)^+$ 493.2.

Ejemplo 271



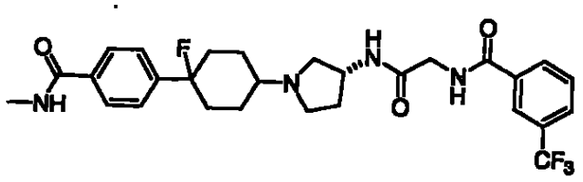
N-(2-{[(3R)-1-[4-fluoro-4-(6-metoxipiridin-3-il)ciclohexil]pirrolidin-3-il}amino}-2-oxoetil]-3-(trifluorometil)benzamida. EM (M+H)$^+$ 523.2

Ejemplo 272



N-[2-({3R)-[(1-{4-fluoro-4-[6-(1,3-oxazol-2-il)piridin-3-il]ciclohexil}pirrolidin-3-il)amino]-2-oxoetil}-3-(trifluorometil)benzamida. EM (M+H)$^+$. 560.

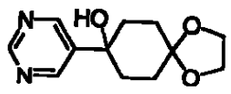
Ejemplo 273



N-(2-{[(3R)-1-(4-fluoro-4-{4-[(metilamino)carbonil]fenil}ciclohexil)-pirrolidin-3-il)amino}-2-oxoetil)-3-(trifluorometil)benzamida. EM calculado (M+H)$^+$. 549, encontrado 549.

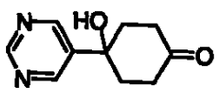
Ejemplo 274

Etapa A



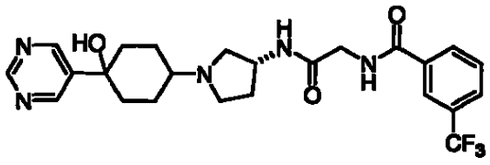
8-pirimidin-5-il-1,4-dioxaspiro[4,5]decan-8-ol. Una solución de n-butillitio (4.32 mL de solución 1.6 M en hexano, 6.92 mmol), se agregó a 5-bromopirimidina (1.0 g, 6.29 mmol) en THF (10 mL) a -78°C con agitación bajo N_2. Después de ser agitada a -78°C por 1h, se agregó una solución de mono-etilen cetal de 1,4-ciclohexandiona (0.982 g, 6.29 mmol) en THF (10 mL), a la solución del compuesto litiado vía una jeringa y se agitó por 4 h a -78°C. Se agregó agua (5 mL), y la mezcla de reacción se calentó a temperatura ambiente y se extrajo usando EtOAc (3X). Las capas orgánicas combinadas fueron secadas ($MgSO_4$), filtradas, concentradas in vacuo y sometidas a cromatografía para proporcionar 0.18 g de 8-pirimidin-5-il-1,4-dioxaspiro[4,5]decan-8-ol en 12% de rendimiento. EM (IE) calculado: $(M+H)^+$ = 237.1; encontrado: 237.2.

Etapa B



4-hidroxi-4-pirimidin-5-ilciclohexanona. Una solución de 8-pirimidin-5-il-1,4-dioxaspiro[4,5]decan-8-ol (0.14 g, 0.59 mmol) en 10 mL de THF/HCl 1N (1:1), se agitó por 24 h 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 saturada de NaCl, se secaron ($MgSO_4$) y concentraron para dar 0.11 g de 4-hidroxi-4-pirimidin-5-ilciclohexanona en 79% de rendimiento. EM (IE) calculado: $(M+H)^+$ = 192.1; econtrado: 192.1.

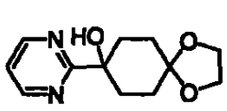
Etapa C



N-(2-{[(3R)-1-(4-hidroxi-4-pirimidin-5-ilciclohexil)pirrolidin-3-il]amino}-2-oxoetil)-3-(trifluorometil)benzamida. Se preparó el compuesto del título a partir de la cetona de la etapa B usando un procedimiento similar a aquel descrito para el Ejemplo 218. EM (IE) calculado: $(M+H)^+$ = 492.2; encontrado: 492.2.

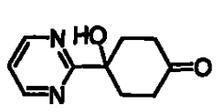
Ejemplo 275

Etapa A



8-pirimidin-2-il-1,4-dioxaspiro[4.5]decan-8-ol. A una solución de 2-estanil pirimidina (200 mmol, 80 g), preparada previamente como se describe en la literatura (Tetrahedron 1994, 50, 275-284), en THF (1 L), se agregó n-butillitio (240 mmol, 150 mL) a -78°C. La reacción se agitó por 30 min a -78°C y se agregó 1,4-dioxa-espiro[4.5]decan-8-ona (200 mmol, 30 g). La reacción se dejó agitar durante la noche mientras se calentaba a temperatura ambiente. La reacción se enfrió rápidamente usando NH_4Cl y se extrajo usando EtOAc (3 x 400 mL). Las capas orgánicas fueron combinadas y se secaron sobre $MgSO_4$ y concentraron in vacuo. El crudo se tomó en la siguiente etapa.

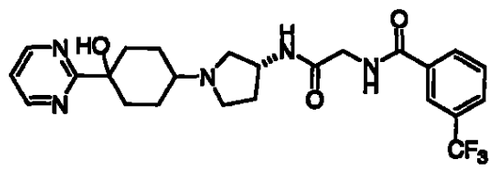
Etapa B



4-hidroxi-4-pirimidin-2-ilciclohexanona. Al producto de la etapa A (190 mmol, 44 g) en THF (200 mL), se agregó solución de HCl (300 mmol, 100 mL). La reacción se dejó agitar durante 2 días después de lo cual la reacción se

lavó usando éter dietílico. La capa acuosa entonces se enfrió rápidamente usando NaOH (50%) para obtener un pH de 11. La capa acuosa se extrajo usando EtOAc (6 x 300 mL). La capa orgánica se combinó y se secó sobre $MgSO_4$ y se concentró in vacuo. El residuo se purificó vía cromatografía instantánea para proporcionar la cetona deseada (18 g, 49%). EM $[M+H]^+$ 193.1

Etapa C

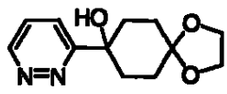


N-{[(R)-1-(4-hidroxi-4-pirimidin-2-il-ciclohexil)pirrolidin-3-ilcarbamoil]-metil}-3-trifluorometil-benzamida. Al producto de la etapa C (62 mmol, 12 g) en CH_2Cl_2 (500 mL), se agregó N-((3R)-pirrolidin-3-ilcarbamoilmetil)-3-trifluorometilbenzamida (60 mmol, 20 g), seguido por triacetoxiborohidruro de sodio (100 mmol, 30 g). La reacción se agitó por 2h y después se enfrió rápidamente usando NaOH (2M) para obtener un pH de 11. La mezcla de reacción se extrajo usando CH_2Cl_2 (3x300 mL). Las capas orgánicas fueron combinadas y se secaron sobre $MgSO_4$ y se concentraron subsecuentemente in vacuo. El residuo se purificó vía cromatografía instantánea para separar los dos diastereómeros

y después CLAR proporcionó el diastereómero de amina deseado. EM $[M+H]^+$. 492.1.

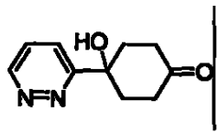
Ejemplo 276

Etapa A



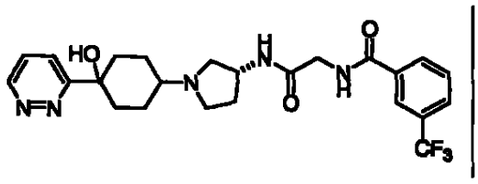
8-piridazin-3-il-1,4-dioxaspiro[4.5]decan-8-ol. A una solución de piridazina (17.7 mmol, 1.28 mL) en THF (60 mL), se agregó tetrametilpiperidina de 2,2,6,6-litio (71 mmol, 10 g) a -78°C. La reacción entonces se agitó por 6 min y se agregó 1,4-dioxa-espiro[4.5]decan-8-ona (71 mmol, 11g). La solución se agitó por 5h a -78°C, punto en el cual la reacción se enfrió rápidamente usando una solución de etanol, ácido clorhídrico y THF (30 mL, 1:1:1). La reacción se dejó calentar a temperatura ambiente y la mezcla de reacción se extrajo usando EtOAc. Las capas orgánicas fueron combinadas y secadas sobre $MgSO_4$. El residuo entonces se purificó usando cromatografía instantánea para proporcionar el alcohol deseado (44%, 1.84 g). EM $[M+H]^+$ 237.1.

Etapa B



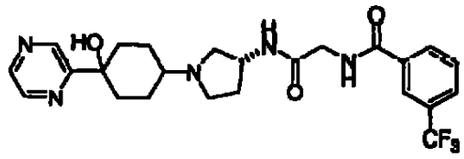
4-hidroxi-4-piridazin-3-ilciclohexanona. Al producto de la etapa A (7.79 mmol, 1.84 g) en THF (15 mL), se agregó (45 mmol, 15 mL). La reacción se agitó durante la noche y se enfrió subsecuentemente usando Na_2CO_3. La reacción entonces se extrajo usando EtOAc (3x100 mL). Las capas orgánicas se combinaron, se secaron y concentraron in vacuo para proporcionar la cetona deseada (780 mg, 52%). EM $[M+H]^+$ 193.1.

Etapa C



N-[2-({(3R)-1-[4-hidroxi-4-piridazin-3-il-ciclohexil]pirrolidin-3-il}amino)-2-oxoetil]-3-(trifluorometil)benzamida. Al producto de la etapa B (1.19 mmol, 215 mg) en CH_2Cl_2 (10 mL), se agregó N-((3R)-pirrolidin-3-ilcarbamoilmetil)-3-trifluorometilbenzamida (1.19 mmol, 375 mg). Se agregó triacetoxiborohidruro de sodio subsecuentemente (2.38 mmol, 504 mg) y la reacción se agitó por 4 h y después se enfrió rápidamente usando NaOH (1M). La capa acuosa se extrajo usando CH_2Cl_2 y la capa orgánica entonces se lavó usando salmuera sobre $MgSO_4$. Las capas orgánicas fueron concentradas in vacuo para proporcionar el diastereómero de amina deseado después de la cromatografía instantánea y CLAR (17%, 10 mg) $[M+H]^+$ 492.1.

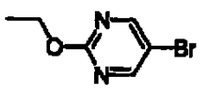
Ejemplo 277



N-(2-{[(3R)-1-(4-Hidroxi-4-pirazin-2-ilciclohexil) pirrolidin-3-il]amino}-2-oxoetil)-3-(trifluorometil) benzamida. El compuesto del título se preparó de una forma similar como se describe para el Ejemplo 276. EM $[M+H]^+$ 492.1.

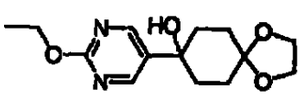
Ejemplo 278

Etapa A



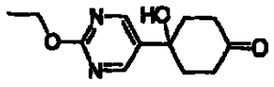
5-Bromo-2-etoxipiridina. A EtOH (15 ml) se adicionó hidruro de sodio (14 mmol, 330 mg) a 0°C muy lentamente. La reacción se agitó por 30 min y se adicionó 5-bromo-2-cloropirimidina (3.2 mmol, 620 mg). La reacción se dejó calentar a temperatura ambiente durante la noche y luego se apagó usando agua y se extrajo con EtOAc. Las capas orgánicas se combinaron y concentraron in vacuo para producir el bromuro deseado (470 mg, 72%). EM $[M+2]^+$ 203.4.

Etapa B



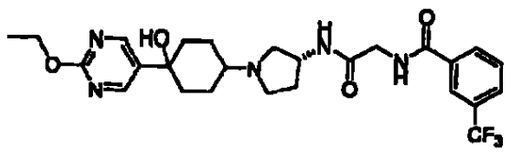
8-(2-Etoxipirimidin-5-il)-1,4-dioxaespiro [4.5]decan-8-ol. El producto de la etapa A (2.3 mmol, 471 mg) en THF 20 ml) se enfrió a -78°C y n-butil-litio (2.8 mmol, 1.7 ml) se adicionó por goteo en la solución. La reacción se agitó por 10 min a -78°C y se adicionó 1,4-dioxa-espiro[4.5]decan-8-ona (3.5 mmol, 540 mg). La reacción se dejó calentar a temperatura ambiente durante 12 horas después de lo cual la reacción se apagó usando NH_4Cl y se extrajo entonces con EtOAc (3 x 30 ml). Las capas orgánicas se secaron sobre $MgSO_4$ y luego se concentraron in vacuo para producir el cetal deseado crudo (22%, 184 mg) el cual se llevó a la etapa siguiente.

Etapa C



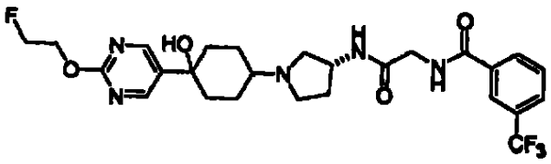
4-(2-Etoxipirimidin-5-il)-4-hidroxiciclohexanona. Al producto de la etapa B (0.3 mmol, 184 mg) se adicionó una solución de HCl en agua (30 mmol, 10 ml). La reacción se agitó durante la noche. Subsecuentemente la reacción se apagó usando NaOH (1N) a pH 11. La reacción se extrajo entonces usando EtOAc (2 x 30 ml). Las capas orgánicas se secaron y concentraron in vacuo. El residuo se purificó vía CLAR para producir la cetona deseada (70%, 100 mg). EM $[M+H]^+$ 237.1.

Etapa D



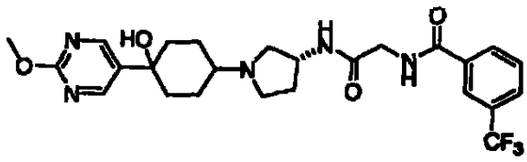
N-(2-{[(3R)-1-(4-Hidroxi-4-pirazin-2-ilciclohexil) pirrolidin-3-il]amino}-2-oxoetil)-3-(trifluorometil) benzamida. A la cetona de la etapa C (0.4 mmol, 100 mg) en CH_2Cl_2 (10 ml) se adicionó N-((3R)-pirrolidin-3-ilcarbamoilmetil)-3-trifluorometilbenzamida (0.4 mmol, 100 mg) seguido por tracetoxiborohidruro de sodio (0.8 mmol, 200 mg). La reacción se agitó durante la noche y luego se apagó usando NaOH (1N). La reacción se extrajo usando EtOAc (3 x 10 ml). Las capas orgánicas se combinaron y secaron sobre $MgSO_4$ y luego se concentraron in vacuo. El residuo se purificó vía CLAR para producir el diastereómero de amina deseado (18%, 40 mg). EM $[M+H]^+$ 536.1.

Ejemplo 279



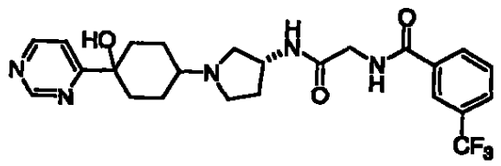
N-{2-[((3R)-1-{4-[2-(2-Fluoroetoxi)pirimidin-5-il]-4-hidroxiciclohexil}pirrolidin-3-il)amino]-2-oxoetil}-3-(trifluorometil)benzamida. El compuesto del título se preparó de una forma similar como se describe para el Ejemplo 278. EM $[M+H]^+$ 554.2.

Ejemplo 280



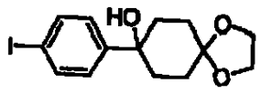
N-[2-({(3R)-1-[4-Hidroxi-4-(2-metoxipirimidin-5-il)ciclohexil]pirrolidin-3-il}amino)-2-oxoetil]-3-(trifluorometil)benzamida. El compuesto del título se preparó de una manera similar a aquella descrita para el Ejemplo 278. EM $(M+H)^+$ 522.

Ejemplo 281



N-(2-{[(3R)-1-(4-Hidroxi-4-pirimidin-4-ilciclohexil)pirrolidin-3-il]amino}-2-oxoetil)-3-(trifluorometil)benzamida. El compuesto del título se preparó de una manera similar a aquella descrita para el Ejemplo 276. EM $[M+H]^+$ 492.2.

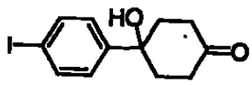
Ejemplo 282



8-(4-Yodo-fenil)-1,4-dioxa-espiro[4.5]decan-8-ol. A una solución de 1,4-diyodobenceno (16.5 g, 50 mmol) en THF

(350 ml) a -78°C se adicionó n-BuLi (2.5 M, 24 ml) por 1 hora. Después de que se agitó por unos 30 minutos adicionales, se adicionó una solución de 1,4-dioxa-espiro[4.5]decan-8-ona (7.8 g, 50 mmol) en THF (30 ml) y la mezcla resultante se agitó por 3 horas. A la mezcla se adicionó TMSCI (5.4 g, 50 mmol) y la mezcla resultante se dejó calentar a ta y se agitó a ta por 18 horas. La mezcla de reacción se neutralizó a pH 6.0, y se extrajo con acetato de etilo (3X 50 ml). Los extractos orgánicos se combinaron, se lavaron con solución salina (2X 50 ml), se secaron sobre sulfato de sodio, se concentraron in vacuo. El residuo se sometió a cromatografía sobre gel de sílice, eluyendo con hexano/acetato de etilo (95/5 a 100/0). Las fracciones apropiadas se combinaron para producir 8-(4-Yodo-fenil)-1,4-dioxa-espiro[4.5]decan-8-ol (12 g, 66.6%) con CLEM: 361.2 ($M+H^+$, 100%) y {[8-(4-yodofenil)-1,4-dioxaespiro[4.5]dec-8-il]oxi}(trimetil)silano (6 g, 27%) con CLEM: 433.1 ($M+H^+$, 100%).

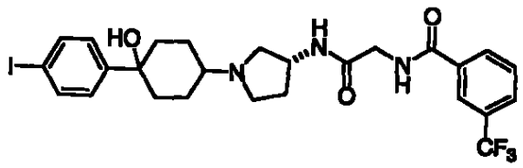
Etapa B



4-Hidroxi-4-(4-yodofenil)ciclohexanona. A una solución de 8-(4-yodo-fenil)-1,4-dioxa-espiro[4.5]decan-8-ol (2 g) en acetona (10 ml) se adicionó 5% HCl (20 ml) y la

mezcla se agitó a ta por 14 horas. La mezcla se neutralizó con NaOH 1N a pH 7, se concentró en rotavapor, y luego se extrajo con acetato de etilo (2X 50 ml). Los extractos orgánicos se combinaron, se lavaron con solución salina (2X 50 ml), se secaron sobre sulfato de sodio, se concentraron in vacuo para producir 4-hidroxi-4-(4-yodofenil)ciclohexanona (1.7 g, 98%). CLEM: 317.3 ($M+H^+$, 100%).

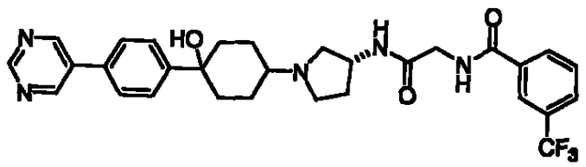
Etapa C



N-[2-({(3R)-1-[4-Hidroxi-4-(4-yodofenil)ciclohexil] pirrolidin-3-il}amino)-2-oxoetil]-3-(trifluorometil) benzamida. A una solución de 4-hidroxi-4-(4-yodofenil)ciclohexanona (624 mg, 2 mmol) en CH_2Cl_2 (10 ml) se adicionó N-((3R)-pirrolidin-3-ilcarbamoilmetil)-3-trifluorometilbenzamida (730 mg, 2 mmol) y luego $NaBH(OAc)_3$ (666 mg, 3 mmol). Después de que se agitó por 1 h, la reacción se apagó con 10% de $NaHCO_3$, y se extrajo con EtOAc. Los extractos orgánicos se combinaron, se lavaron con solución salina, se secaron sobre sulfato de sodio, se concentraron in vacuo. El residuo se sometió a cromatografía sobre gel de sílice, eluyendo con 1% NH_4OH en acetato de

etilo/metanol (100/0 a 10/90) para producir el isómero principal (544 mg, 44.2%) y el isómero menor (446 mg, 36.3% de rendimiento). Para el isómero principal, CLEM:615.2 ($M+H^+$, 100%). ^1H RMN:($CDCl_3$) δ 8.09, (s, 1H); 7.98, (d, 1H); 7.77, (d, 1H); 7.67, (d, 2H); 7.57, (t, 1H); 7.28, (d, 2H); 7.22, (t, 1H, NH); 6.44, (d, 1H, NH); 4.49, (m, 1H); 4.12, (m, 2H); 2.87, (m, 1H); 2.64, (m, 2H); 2.38, (m, 1H); 2.25, (m, 4H); 1.93, (m, 2H); 1.54-1.70, (m, 6H).

Etapa D

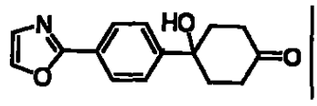


N-[2-({(3R)-1-[4-Hidroxi-4-(4-pirimidin-5-ilfenil) ciclohexil]pirrolidin-3-il}amino)-2-oxoetil]-3-(trifluoro metil)benzamida. A una solución de N-[2-({(3R)-1-[4-hidroxi-4-(4-yodofenil)ciclohexil]pirrolidin-3-il}amino)-2-oxoetil]-3-(trifluorometil)benzamida (61 mg, 0.1 mmol) y ácido pirimidin-5-ilborónico (26 mg, 0.2 mmol) en THF (5 ml) se adicionó $NaHCO_3$ 2M (5 ml) y la mezcla se desgasificó con N_2 3 veces. A esta se adicionó $Pd(0)(PPh_3)_4$ (5.7 mg, 5%) y la mezcla resultante se calentó a reflujo bajo N_2 por 4 horas. La mezcla se diluyó con acetato de etilo (50 ml) y la capa orgánica se lavó con solución salina (2X 10 ml), se secó sobre sulfato de sodio, y se concentró in vacuo. El residuo

se sometió a cromatografía sobre gel de sílice, eluyendo con 1% de NH_4OH en acetato de etilo/metanol (100/0 a 90/10), seguido por purificación sobre CLAR, eluyendo con 0.05% TFA en AcCN/agua, para producir la sal de TFA de N-[2-({(3R)-1-[4-hidroxi-4-(4-pirimidin-5-ilfenil)ciclohexil]pirrolidin-3-il}amino)-2-oxoetil]-3-(trifluorometil)benzamida (28.5 m, 41%). CLEM: 568.4 ($M+H^+$, 100%). Para la molécula neutra, ^1H RMN (CD_3OD) δ: 9.15 (s, 1H), 9.08 (s, 1H), 8.22 (s, 1H), 8.14 (d, 1H), 7.86 (d, 1H), 7.76-7.67 (m, 5H), 4.45-4.40 (m, 1H), 4.05 (s, 2H), 2.86 (t, 2H), 2.60-2.53 (m, 2H), 2.42-2.38 (m, 2H), 2.32-2.68 (m, 2H), 2.05-2.01 (m, 2H), 1.75-1.72 (m, 2H), 1.67-1.63 (m, 3H); ^{19}F RMN: ($CDCl_6$) δ -64.58.

Ejemplo 283

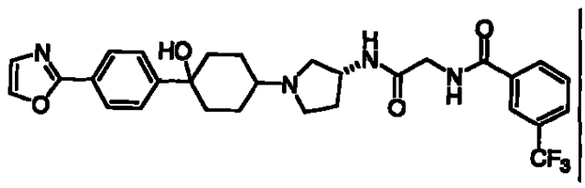
Etapa A



4-Hidroxi-4-[4-(1,3-oxazol-2-il)fenil]ciclohexanona. A una solución de oxazol (240 mg, 3.5 mmol) en THF (5 ml) a -78°C se adicionó n-BuLi (1.6 M, 2.6 ml). Después de que la mezcla se agitó por 1 hora, se adicionó una solución de cloruro de zinc en THF (0.5 M, 8.2 ml) y la mezcla resultante se dejó calentar a 0°C por 1 hora. A la mezcla se adicionó 8-(4-yodo-fenil)-1,4-dioxa-espiro[4.5]decan-8-ol (1.35 g, 3.5 mmol) y la mezcla

resultante se desgasificó con N_2 3 veces. A una suspensión de $PdCl_2(PPh_3)_2$ (122 mg, 5%) en THF (2 ml) se adicionó nBuLi (1.6 M, 0.26 ml) y la mezcla se adicionó en la mezcla anterior. La mezcla resultante se calentó a reflujo bajo N_2 por 4 horas. La mezcla resultante se diluyó con acetato de etilo (50 ml). La capa orgánica se filtró a través de Celita y el filtrado se lavó con solución salina (2X 10 ml), se secó sobre sulfato de sodio, y se concentró in vacuo. El residuo se disolvió en THF (2.5 ml) y se trató con 5% de HCl (22.5 ml) a ta por 24 h. La mezcla se neutralizó con NaOH 1N a pH 7, se concentró en rotavapor, y luego se extrajo con EtOAc (2X 50 ml). Los extractos orgánicos se combinaron, se lavaron con solución salina (2X 50 ml), se secaron sobre sulfato de sodio, se concentraron in vacuo. El residuo resultante se sometió a cromatografía sobre gel de sílice, eluyendo con hexano/acetato de etilo (100/0 a 100/0), para proporcionar el compuesto deseado (0.56 g, 62% para las dos etapas). CLEM: 258.2 ($M+H^+$, 100%). ^1H RMN: ($CDCl_3$) δ 8.06 (d, 2H), 7.73 (s, 1H), 7.63 (d, 2H), 2.99-2.91 (m, 2H), 2.42-2.30 (m 4H), 2.22-2.05 (m, 2H).

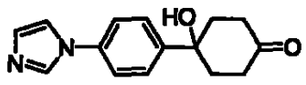
Etapa B



N-[2-({(3R)-1-[4-Hidroxi-4-(4-oxazol-2-ilfenil) ciclohexil]pirrolidin-3-il}amino)-2-oxoetil]-3-(trifluoro metil)benzamida. El compuesto del título se preparó a partir de la cetona de la etapa A usando un procedimiento similar a aquel del Ejemplo 282. EM $(M+H)^+$ 557.3.

Ejemplo 284

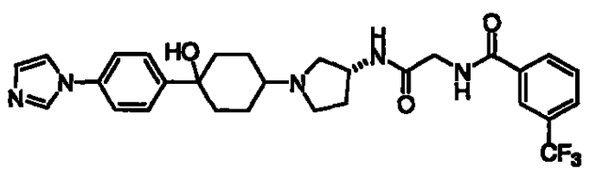
Etapa A



4-Hidroxi-4-[4-(1H-imidazol-1-il)fenil]ciclo hexanona. A una solución de imidazol (102 mg, 1.5 mmol) y 8-(4-yodo-fenil)-1,4-dioxa-espiro[4.5]decan-8-ol (316 mg, 1 mmol) en DMF (1 ml) se adicionó CuI (19 mg, 0.1 mmol) y Cs_2CO_3 (488 mg, 1.5 mmol) y la mezcla se agitó a 190°C bajo microondas por 10 min. La mezcla se diluyó con acetato de etilo (50 ml) y agua (10 ml). La capa orgánica se filtró a través de celita y el filtrado se lavó con solución salina (2X 10 ml), se secó sobre sulfato de sodio, y se concentró in vacuo. El residuo se disolvió en THF (1 ml) y se trató con 5% de HCl (9 ml) a ta por 14 h. La mezcla se neutralizó con NaOH 1N a pH 7, se concentró en rotavapor, y luego se extrajo con EtOAc (2X 50 ml). Los extractos orgánicos se combinaron, se lavaron con solución salina (2X 50 ml), se secaron sobre sulfato de sodio, se concentraron in vacuo. El residuo resultante se sometió a cromatografía sobre gel de sílice,

eluyendo con hexano/acetato de etilo (100/0 a 0/100), para proporcionar el compuesto deseado (180 mg, 70% para las dos etapas). CLEM: 257.2 ($M+H^+$, 100%); ^1H RMN: ($CDCl_3$) δ 7.82 (s, 1H), 7.64 (d, 2H), 7.40 (s, 1H), 7.28 (s, 1H), 7.21 (s, 1H), 2.99-2.91 (m, 2H), 2.43-2.28 (m 4H), 2.23-2.18 (m, 2H).

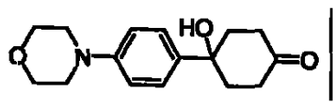
Etapa B



N-[2-({(3R)-1-[4-Hidroxi-4-(4-1H-imidazol-1-ilfenil)ciclohexil]pirrolidin-3-il}amino)-2-oxoetil]-3-(trifluorometil)benzamida. El compuesto del título se preparó a partir de la cetona de la etapa A usando un procedimiento análogo a aquel para el Ejemplo 282. EM $(M+H)^+$ 556.3.

Ejemplo 285

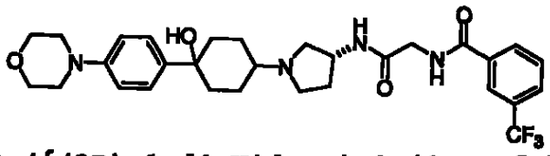
Etapa A



4-Hidroxi-4-(4-morfolin-4-ilfenil)ciclohexanona. A un matraz secado en horno se cargó con $Pd_2(dba)_3$ (4.6 mg, 0.005 mmol), (o-bifenil)P(t-Bu)$_2$ (6.0 mg, 0.02 mmol, 2% en mol), y NaOt-Bu (135 mg, 1.4 mmol). El matraz se evacuó y se rellenó de nuevo con nitrógeno y luego se tapó con un septo de caucho. Se adicionaron tolueno (0.5 ml), yoduro de arilo

(360 mg, 1.0 mmol), morfolina (102 mg, 1.2 mmol), y tolueno adicional (0.5 ml). La mezcla se agitó a temperatura ambiente hasta que el yoduro de arilo de partida se había consumido completamente como se juzga por análisis de CCD. La mezcla se diluyó con éter (20 ml), se filtró a través de Celita, y se concentró in vacuo. El residuo crudo se disolvió en THF (1 ml) y se trató con 5% de HCl (9 ml) a ta por 14 h. La mezcla se neutralizó con NaOH 1 N a pH 7, se concentró en rotavapor, y luego se extrajo con EtOAc (2X 50 ml). Los extractos orgánicos se combinaron, se lavaron con solución salina (2X 50 ml), se secaron sobre sulfato de sodio, se concentraron in vacuo. El residuo resultante se sometió a cromatografía sobre gel de sílice, eluyendo con hexano/acetato de etilo (100/0 a 0/100), para producir el compuesto deseado (100 mg, 36% para las dos etapas). CLEM: 276.2 ($M+H^+$, 100%). ^1H RMN: ($CDCl_3$) δ 7.42 (d, 2H), 6.88 (d, 2H), 3.99-3.94 (m, 4H), 3.86-3.84 (m, 4H), 3.16-3.13 (m, 4H).

Etapa B

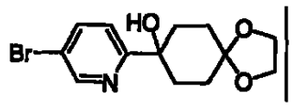


N-[2-({(3R)-1-[4-Hidroxi-4-(4-morfolin-4-ilfenil)ciclohexil]pirrolidin-3-il}amino)-2-oxoetil]-3-(trifluorometil)benzamida. El compuesto del título se preparó a partir de cetona de la etapa A usando un procedimiento

similar a aquel descrito para el Ejemplo 282. EM $(M+H)^+$ 575.3.

Ejemplo 286

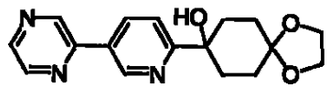
Etapa A



8-(5-Bromopiridin-2-il)-1,4-dioxaespiro[4.5]decan-8-ol. A una solución de 2,5-dibromopiridina (4.10 g, 17 mmol) en tolueno anhidro (250 ml) a -78°C se adicionó por goteo n-BuLi (1.6 M, 12 ml). Después de que se agitó a -78°C por 2.5 horas, una solución de 1,4-dioxa-espiro[4.5]decan-8-ona (2.73 g, 17 mmol) en cloruro de metileno (25 ml) se adicionó en la mezcla de reacción, y la mezcla resultante se agitó por una hora adicional y se dejó calentar a ta lentamente. La mezcla de reacción se vertió en $NaHCO_3$ acuoso (200 ml) y luego se extrajo con EtOAc (2X 50 ml). Los extractos orgánicos se combinaron, se lavaron con solución salina (2X 50 ml), se secaron sobre $MgSO_4$, se concentraron in vacuo. El sólido resultante se trituló con éter y el filtrado se colectó. El éter se removió y el sólido se sometió a cromatografía sobre gel de sílice, eluyendo con hexano/acetato de etilo (2 a 1), para producir 8-(5-bromopiridin-2-il)-1,4-dioxaespiro[4.5]decan-8-ol (4.27 g) como sólido amarillo pálido. CLEM: 316.10/314.10 ($M+H^+$, 100%). ^1H RMN: δ 8.6 (s, 1H), 7.82 (d, 1H), 7.38 (d, 1H), 4.6 (s, 1H), 4.0 (m, 4H),

2.2 (m, 4H), 1.7 (m, 4H).

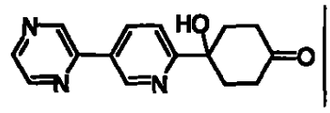
Etapa B



8-(5-Pirazin-2-ilpiridin-2-il)-1,4-dioxa espiro[4.5]decan-8-ol. A una solución de 8-(5-bromopiridin-2-il)-1,4-dioxaespiro[4.5]decan-8-ol (0.50 g, 1.59 mmol) en THF (7.5 ml) se adicionó por goteo cloruro de isopropil magnesio (2 M en THF, 1.8 ml) a ta. Después de que se agitó por 1 hora, la solución se desgasificó con N_2 tres veces. A otra solución desgasificada de THF (2.5 ml) a ta se adicionó acetilacetonato de níquel (20 mg, 0.080 mmol) y 1,2-bis(difenilfosfino)-etano (32 mg, 0.080 mmol) bajo lavado abundante con N_2. Después de que se agitó por 10 minutos, se adicionó 2-cloropirazina (0.155 ml, 1.59 mml), y la mezcla resultante se agitó por 30 minutos. La mezcla se transfirió entonces a una solución recientemente preparada del reactivo Grignard preparado previamente. La mezcla se agitó a ta por 18 horas, y se apagó con solución de NH_4Cl saturada. La solución acuosa se extrajo con acetato de etilo, y la fase orgánica combinada se lavó con solución salina (2X 50 ml), se secó sobre $MgSO_4$, se concentró in vacuo. El residuo se sometió a cromatografía sobre SiO_2, se eluyó con hexano/acetato de etilo (1 a 1), y las fracciones apropiadas se colectaron para proporcionar 8-(5-pirazin-2-ilpiridin-2-il)-1,4-

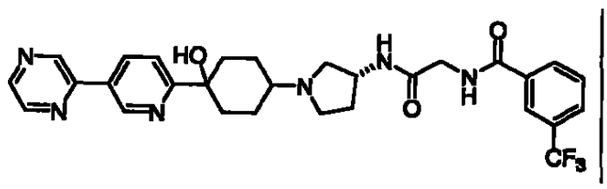
dioxaespiro[4.5]decan-8-ol (95 mg, 19%) como un aceite. CLEM: 314.2 ($M+H^+$, 100%).

Etapa C



4-Hidroxi-4-(5-pirimidin-5-ilpiridin-2-il)ciclo hexanona. A una solución de 8-(5-pirazin-2-ilpiridin-2-il)-1,4-dioxaespiro[4.5]decan-8-ol (95 mg, 0.30 mol) en THF (2.0 ml) se adicionó 10% de HCl (2 ml). La mezcla de reacción se calentó a 40°C por 60 minutos, y se enfrió a ta. La mezcla se neutralizó con $NaHCO_3$ sólido, se extrajo con acetato de etilo. Los extractos orgánicos se combinaron, se lavaron con solución salina, se secaron sobre $MgSO_4$, se concentraron in vacuo. El residuo se sometió a cromatografía sobre gel de sílice, eluyendo con hexano/acetato de etilo (1:1), proporcionando el producto deseado como un sólido blanco (32 mg, 40%). CLEM: 270.2 ($M+H^+$, 100%); ^1H RMN: δ 9.22 (s, 1H), 9.10 (s, 1H), 8.72 (d, 1H), 8.60 (d, 1H), 8.40 (d, 1H), 7.56 (d, 1H), 5.36 (s, 1H), 3.04 (m, 2H), 2.44 (dd, 2H), 2.36 (m, 2H), 2.10 (m, 2H).

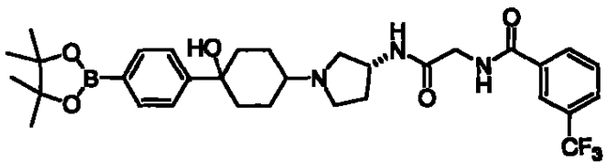
Etapa D



N-[2-({(3R)-1-[4-Hidroxi-4-(5-(pirazin-2-il)piridin-2-il)ciclohexil]pirrolidin-3-il}amino)-2-oxoetil]-3-(trifluorometil)benzamida. El compuesto del título se preparó a partir de cetona de la etapa C usando un procedimiento similar a aquel descrito para el Ejemplo 282. EM $(M+H)^+$ 569.3.

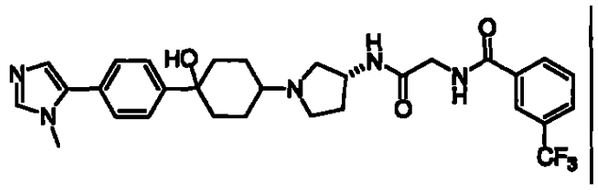
Ejemplo 287

Etapa A



N-{2-[((3R)-1-{4-Hidroxi-4-[4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil]ciclohexil}pirrolidin-3-il)amino]-2-oxoetil}-3-(trifluorometil)benzamida. Un matraz se cargó con el bis(pinacolato)diboro (538 mg, 2.1 mmol), KOAc (589 mg, 6 mmol), y $PdCl_2$(dppf) (49 mg, 0.06 mmol) bajo N_2. Una solución de N-[2-({(3R)-1-[4-hidroxi-4-(4-yodofenil)ciclohexil]pirrolidin-3-il}amino)-2-oxoetil]-3-(trifluorometil)benzamida (1.23 g, 2 mmol) en DMSO (12 ml) en un embudo de adición, se desgasificó por burbujeo de N_2 a través del mismo; se adicionó entonces al matraz y la mezcla se calentó a 70°C. Después de 1 h, la reacción se apagó con agua, se extrajo con CH_2Cl_2, se concentró para proporcionar el compuesto deseado (190 mg, 15%). CLEM: 616.2 ($M+H^+$, 100%).

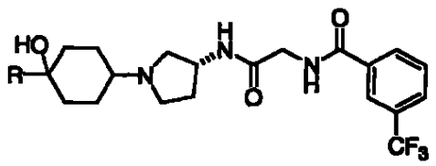
Etapa B



N-{2-[((3R)-1-{4-Hidroxi-4-[4-(1-metil-1H-imidazol-5-il)fenil]ciclohexil}pirrolidin-3-il)amino]-2-oxoetil}-3-(trifluorometil)benzamida. A una solución desgasificada de la mezcla de N-{2-[((3R)-1-{trans-4-hidroxi-4-[4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil]ciclohexil} pirrolidin-3-il)amino]-2-oxoetil}-3-(trifluorometil)benzamida (60 mg, 0.1 mmol), 5-bromo-1-metilimidazol (63 mg, 0.39 mmol), y Na_2CO_3 acuoso (0.5 ml) en DMF (0.5 ml) se adicionó $PdCl_2$(dppf) (4 mg, 0.005 mmol)). Después de que se agitó a 80°C por 18 h, la reacción se completó 66% como se juzgó por CLEM. El producto crudo se purificó por CLEM prep., y las fracciones apropiadas se combinaron y secaron en un secador por congelación para producir sal de di-TFA de N-{2-[((3R)-1-{4-hidroxi-4-[4-(1-metil-1H-imidazol-5-il)fenil]ciclohexil} pirrolidin-3-il)amino]-2-oxoetil}-3-(trifluorometil)benzamida (8 mg, 14%) como polvo blanco. CLEM: 570.2 ($M+H^+$, 100%); ^{19}F RMN (CD_3OD) δ -64.6 (aril-CF_3); -77.50 (TFA); ^1H RMN (CD_3OD) δ 9.02, (s, 1H); 8.18, (s, 1H); 8.12, (d, 1H); 7.81, (d, 2H); 7.78, (d, 1H); 7.63, (t, 1H); 7.55, (s, 1H); 7.32, (d, 2H); 4.40, (m, 1H); 4.11, (s, 2H); 3.90, (m, 1H) 3.83, (s, 3H); 3.48, (m, 2H); 3.20, (m, 1H); 2.70, (m, 1H); 2.37, (m, 3H);

2.24, (m, 2H); 2.01, (m, 2H); 1.82, (m, 3H).

Los siguientes compuestos se prepararon usando procedimientos similares a aquellos descritos para los Ejemplos 282-287.



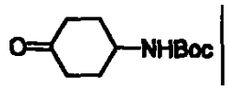
Ejemplo #	R	EM (M+H)+
288	4-(4,6-dimetilpirimidin-5-il)fenilo	596.4
289	6-bromopiridin-3-ilo	569.3
290	5-bromopiridin-2-ilo	569.3
291	4'-(metilsulfonil)bifenil-4-ilo	644.4
292	3'-(metilsulfonil)bifenil-4-ilo	644.4
293	3'-(metoxicarbonil)bifenil-4-ilo	624.3
294	4-(2,3-dihidro-1,4-benzodioxin-6-il)fenilo	624.3
295	4'-(dimetilamino)bifenil-4-ilo	609.4
296	4-(piridin-3-il)fenilo	567.3
297	4-(1H-pirazol-4-il)fenilo	556.3
298	3,3'-bipiridin-6-ilo	568.2
299	3,4'-bipiridin-6-ilo	568.2
300	5-(3-acetilfenil)piridin-2-ilo	609.3
301	5-[3-(dimetilamino)fenil]piridin-2-ilo	610.4
302	5-[3-(trifluorometil)fenil]piridin-2-ilo	634.3
303	5-[4-(metilsulfonil)fenil]piridin-2-ilo	645.2
304	5-(4-metoxifenil)piridin-2-ilo	597.3

305	5-(3-metoxifenil)piridin-2-ilo	597.3
306	5-[3-(aminocarbonil)fenil]piridin-2-ilo	610.3
307	5-(4-fluorofenil)piridin-2-ilo	585.4
308	5-(3,4-difluorofenil)piridin-2-ilo	603.3
309	5-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)piridin-2-ilo	585.4
310	5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)piridin-2-ilo	571.4
311	5-(1H-pirazol-4-il)piridin-2-ilo	557.3
312	5-(1-benzofuran-2-il)piridin-2-ilo	607.2
313	5-(1,3-benzodioxol-5-il)piridin-2-ilo	611.3
314	5-(2-formilfenil)piridin-2-ilo	595.3
315	4-(2'-formilbifenil-4-ilo	594.3
316	5-(1,3-oxazol-2-il)piridin-2-ilo	558.4
317	6-(1,3-oxazol-2-il)piridin-3-ilo	558.4
318	4-(1,3-tizol-2-il)fenilo	573.2
319	5-(1,3-tiazol-2-il)piridin-2-ilo	5742
320	6-(1,3-tiazol-2-il)piridin-3-ilo	5742
321	6-(1H-imidazol-1-il)piridin-3-ilo]	557.4
322	5-(1H-imidazol-1-il)piridin-2-ilo	557.4
323	6-fenilpiridin-3-ilo	567.3
324	5-(pirimidin-5-il)piridin-2-ilo	569.3
325	5-(pirimidin-2-il)piridin-2-ilo	569.3
326	5-(3-aminocarbonilfenil)piridin-2-ilo	620.3
327	4-(1-metil-1H-imidazol-4-il)fenilo	570.3
328	4-(1H-imidazol-4-il)fenilo	556.4
329	5-[2-(hidroximetil)fenil]piridin-2-ilo	597.4
330	2'-(hidroximetil)bifenil-4-ilo	596.2

331	5-{2-[(dimetilamino)metil]fenil}piridin-2-ilo	624.3
332	2'-[(dimetilamino)metil]bifenil-4-ilo	623.3

Ejemplo 333

Etapa A

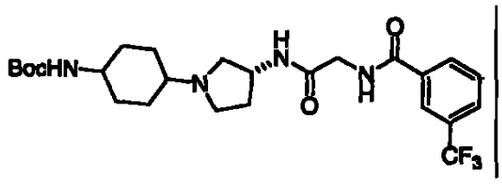


(4-Oxociclohexil)carbamato de terc-butilo. A una solución de sal de HCl trans-4-aminociclohexanol (5 g, 33 mmol) y 1-metilmorfolina (9 ml, 82 mmol) en acetonitrilo (35 ml) y agua (30 ml) en un baño de hielo se adicionó decarbonato de di-terc-butilo (7.2 g, 33 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche y se adicionó EtOAc. La fase orgánica se separó. La capa acuosa se extrajo con EtOAc dos veces. La fase orgánica combinada se lavó con salmuera, se secó sobre $MgSO_4$ y se concentró.

A una solución de cloruro de oxalilo (2.33 ml, 26.7 mmol) en cloruro de metileno (50 ml) se enfrió a -60°C se adicionó una solución de DMSO (4 ml, 56 mmol) en cloruro de metileno (5 ml) seguido por una solución de trans-4-terc-butoxicarbonilaminociclohexanol (5 g, 23 mmol) obtenida anteriormente en cloruro de metileno (20 ml). Después de la agitación a -60°C por 20 minutos, se adicionó trietilamina (16.1 ml, 116 mmol). La mezcla se dejó calentar a temperatura ambiente y la agitación se continuó por 30 minutos. Se

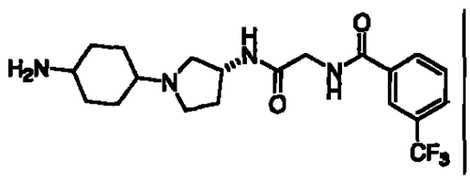
adicionó agua. La fase orgánica se separó y la capa acuosa se extrajo con cloruro de metileno dos veces. La fase orgánica combinada se lavó con salmuera, se secó sobre $MgSO_4$ y se concentró. La cromatografía instantánea eluyendo con un gradiente de 3% a 5% a 10% de $MeOH/CH_2Cl_2$ produjo 4.5 g (90%) del compuesto del título. EM $(M+H)^+$ 214, encontrado 236 $(M+Na)^+$.

Etapa B



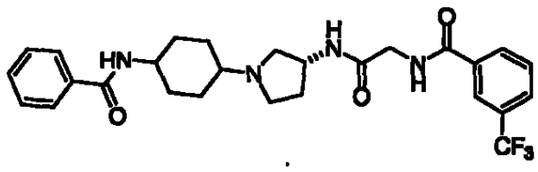
(4-{(3R)-3-[({[3-(trifluorometil)benzoil]amino}acetil)amino]pirrolidin-1-il}ciclohexil)carbamato de ter-butilo. A una solución de la cetona de la etapa A (0.4 g, 1.9 mmol) y el intermediario pirrolidina obtenida en la etapa C, Ejemplo 114 (0.4 g, 1.3 mmol) en THF (15 ml) se adicionó triacetoxiborohidruro de sodio (0.4 g, 1.9 mmol). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche y se apagó por adición de $NaHCO_3$ acuoso. La solución resultante se extrajo con EtOAc tres veces. La fase orgánica combinada se lavó con $NaHCO_3$ y salmuera, se secó sobre $MgSO_4$ y se concentró. La cromatografía instantánea eluyendo con un gradiente de 0-20% de $MeOH/CH_2Cl_2$ provee 300 mg del compuesto del título. EM calculado $(M+H)^+$ 513, encontrado 513.

Etapa C



N-(2-{[1-((3R)-4-Aminociclohexil)pirrolidin-3-il]amino}-2-oxoetil)-3-(trifluorometil)benzamida. El intermediario de la etapa B (256 mg, 0.5 mmol) se disolvió en una solución de HCl 4N en dioxano (10 ml). Después de que se agitó a temperatura ambiente por 1 hora, la solución se concentró para producir un sólido. EM calculado $(M+H)^+$ 413, encontrado 413.1.

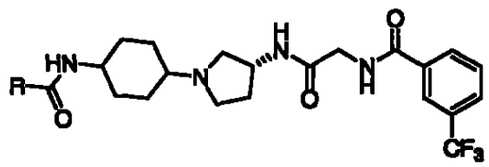
Etapa D



N-[2-({(3R)-1-[4-(Benzoilamino)ciclohexil] pirrolidin-3-il}amino)-2-oxoetil]-3-(trifluorometil) benzamida. A una solución de amina de la etapa C (80 mg, 0.18 mmol) en cloruro de metileno (2 ml) se adicionó cloruro de benzoilo (25 µl, 0.21 mmol) seguido por trietilamina (62 µl, 0.45 mmol). Después de que se agitó a temperatura ambiente por 2 horas, la solución se concentró. La cromatografía instantánea eluyendo con 0-20% de $MeOH/CH_2Cl_2$ produjo el compuesto del título. EM calculado $(M+H)^+$ 517, encontrado

517.1.

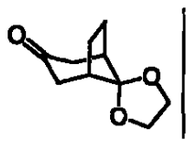
Los siguientes Ejemplos se prepararon usando procedimientos análogos a aquellos descritos para el Ejemplo 333.



Ejemplo #	R	EM $(M+H)^+$
334	piridin-2-ilo	518
335	piridin-3-ilo	518
336	piridin-4-ilo	518
337	6-metilpiridin-2-ilo	532
338	5-metilpiridin-2-ilo	532
339	4-metilpiridin-2-ilo	532
340	6-metoxipiridin-2-ilo	548
341	quinolin-4-ilo	568

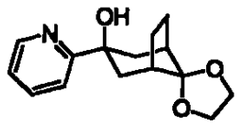
Ejemplo 342

Etapa A



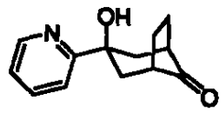
3H-Espiro[biciclo[3.2.1]octan-8,2'-[1,3]dioxolan]-3-ona. El compuesto del título se preparó siguiendo los procedimientos descritos en la literatura (M. Povarny et al. *Tetrahedron Lett.* **1984**, *25*, 1311-1312 y referencias citas en la misma). EM calculado $(M+H)^+$ 183, encontrado 183.0.

Etapa B



3-Piridin-2-ilespiro[biciclo[3.2.1]octan-8,2'-[1,3]dioxolan]-3-ol. A una solución de 2-bromopiridina (0.04 ml, 0.422 mmol) en éter (2 ml) enfriada a -78°C se adicionó una solución 2.5 M de butil litio en hexanos (0.17 ml, 0.425 mmol). Después de la agitación a -78°C por 1 hora, se adicionó una solución de la cetona obtenida en la Etapa A (70 mg, 0.384 mmol) en éter (2 ml). La agitación se continuó a -78°C por 2 horas y la reacción se dejó calentar a 0°C antes de que la misma se apagara con una solución de cloruro de amonio. La solución resultante se extrajo con éter 3 veces. Las capas de éter combinadas se secaron sobre $MgSO_4$ y se concentraron. La cromatografía sobre gel de sílice eluyendo con 50% de EtOAc/hexanos produjo 58 mg (60%) del compuesto del título. EM calculado $(M+H)^+$ 262, encontrado 262.1.

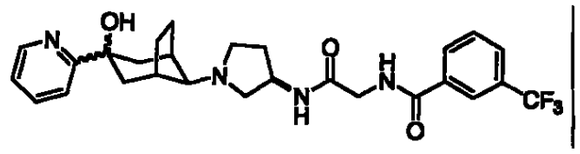
Etapa C



3-Hidroxi-3-piridin-2-ilbiciclo[3.2.1]octan-8-ona. El cetal (58 mg, 0.22 mmol) obtenido en la Etapa B se disolvió en MeOH (2 ml) y 10% de HCl (1 ml). Después de que se agitó a temperatura ambiente durante la noche, la solución

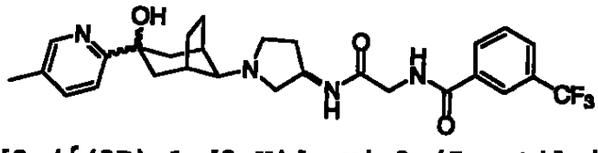
se sometió a reflujo por 10 min y se neutralizó por adición de solución de NaOH después del enfriamiento a temperatura ambiente. La solución resultante se condensó en un rotovapor bajo presión reducida para producir el producto crudo el cual se utilizó para la siguiente reacción sin purificación. EM calculado $(M+H)^+$ 218, encontrado 218.0.

Etapa D



N-(2-{[(3R)-1-(3-Hidroxi-3-piridin-2-ilbiciclo [3.2.1]oct-8-il)pirrolidin-3-il]amino}-2-oxoetil)-3-(trifluorometil)benzamida. La aminación reductiva de la cetona obtenida anteriormente con el derivado de pirrolidina obtenida en la Etapa B, Ejemplo 1 usando un procedimiento análogo a aquel descrito en la Etapa D, Ejemplo 1 provee el compuesto del título como una mezcla (2:3) de dos isómeros. EM calculado $(M+H)^+$ 517, encontrado 517.1.

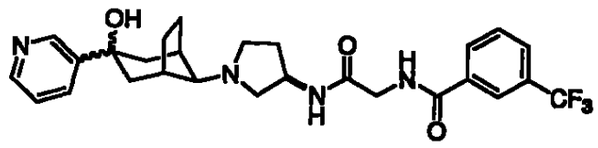
Ejemplo 343



N-[2-({(3R)-1-[3-Hidroxi-3-(5-metilpiridin-2-il)biciclo[3.2.1]oct-8-il]pirrolidin-3-il}amino)-2-oxoetil]-3-(trifluorometil)benzamida. El compuesto del título se

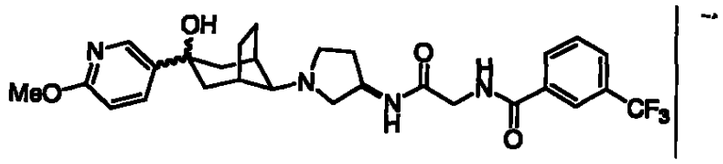
preparó usando procedimientos análogos a aquellos descritos para el Ejemplo 342. EM calculado $(M+H)^+$ 531, encontrado 531.2.

Ejemplo 344



N-(2-{[(3R)-1-(3-Hidroxi-3-piridin-3-ilbiciclo [3.2.1]oct-8-il)pirrolidin-3-il]amino}-2-oxoetil)-3-(trifluorometil)benzamida. El compuesto del título se preparó usando procedimientos análogos a aquellos descritos para el Ejemplo 342. EM calculado $(M+H)^+$ 517, encontrado 517.1.

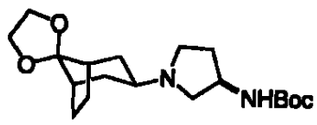
Ejemplo 345



N-[2-({(3R)-1-[3-Hidroxi-3-(6-metoxipiridin-3-il)biciclo[3.2.1]oct-8-il]pirrolidin-3-il}amino)-2-oxoetil]-3-(trifluorometil)benzamida. El compuesto del título se preparó usando procedimientos análogos a aquellos descritos para el Ejemplo 342. EM calculado $(M+H)^+$ 547, encontrado 547.2.

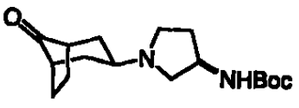
Ejemplo 346

Etapa A



[(3R)-1-espiro[biciclo[3.2.1]octan-8,2'-[1,3-dioxolan]-3-ilpirrolidin-3-il]carbamato de terc-butilo. A una solución de cetona (0.1 g, 0.55 mmol) obtenida en la etapa A, Ejemplo 342 y (3R)-(+)-3-(terc-butoxicarbonilamino)pirrolidina (0.1 g, 0.55 mmol) en cloruro de metileno (4 ml) se adicionó triacetoxiborohidruro de sodio (0.13 g, 0.60 mmol). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche y se apagó con solución de bicarbonato de sodio acuoso. La solución resultante se extrajo con EtOAc 3 veces. La capa de EtOAc combinada se secó sobre $MgSO_4$ y se concentró. La cromatografía instantánea sobre gel de sílice eluyendo con 30% de EtOAc/hexano, EtOAc y luego 10% de MeOH/CH_2Cl_2 produjo dos isómeros del compuesto del título. EM calculado $(M+H)^+$ 353, encontrado 353.1.

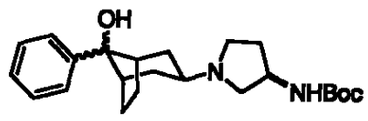
Etapa B



[(3R)-1-(8-oxobiciclo[3.2.1]oct-3-il)pirrolidin-3-il]carbamato de terc-butilo. El isómero 1 obtenido anteriormente (30 mg, 0.085 mmol) se disolvió en MeOH (1 ml)

y solución de HCl 2 N (0.5 ml). La solución se agitó a temperatura ambiente durante la noche y reflujo a 110°C por 2 horas. Después de que se enfrió a temperatura ambiente, la solución se neutralizó con solución de NaOH. A la misma se adicionó una solución de bicarbonato de di-terc-butilo (50 mg) en THF (2 ml) seguido por trietilamina (0.05 ml). Después de que se agitó a temperatura ambiente durante la noche, la solución se diluyó con EtOAc. La fase orgánica se separó y la capa acuosa se extrajo con EtOAc dos veces. La fase orgánica combinada se secó sobre $MgSO_4$ y se concentró. La cromatografía instantánea sobre sílice eluyendo con un gradiente de CH_2Cl_2, 5%, 10% y 20% de $MeOH/CH_2Cl_2$ produjo 10 mg del compuesto del título. EM calculado $(M+H)^+$ 309, encontrado 309.0.

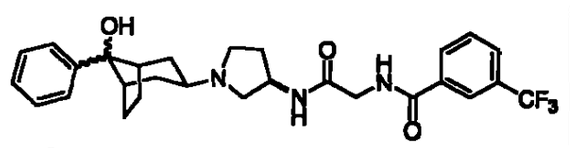
Etapa C



[(3R)-1-(8-hidroxi-8-fenilbiciclo[3.2.1]oct-3-il)pirrolidin-3-il]carbamato de terc-butilo. A una solución de la cetona obtenida en la Etapa B (65 mg, 0.21 mmol) en THF (2 ml) enfriada en un baño de hielo se adicionó una solución 1 M de bromuro de fenil magnesio en THF (0.25 ml). Después de que se agitó a -78°C por 3 horas, la reacción se apagó con cloruro de amonio acuoso. La solución resultante se extrajo con EtOAc 3 veces. Las capas de EtOAc combinadas se secaron

bajo $MgSO_4$ y se concentraron. La cromatografía instantánea sobre gel de sílice eluyendo con 5%, 10% y 50% de $MeOH/CH_2Cl_2$ produjo 27 mg del compuesto del título como una mezcla de dos isómeros (7:3). EM calculado $(M+H)^+$ 387, encontrado 387.1.

Etapa D



N-(2-{[(3R)-1-(8-Hidroxi-8-fenilbiciclo[3.2.1]oct-3-il)pirrolidin-3-il]amino}-2-oxoetil)-3-(trifluorometil) benzamida. El alcohol obtenido en la Etapa C (27 mg, 0.07 mmol) se disolvió en 2 ml de HCl 4 N en dioxano. Después de que se agitó a temperatura ambiente por 1 hora, la solución se concentró. El residuo se recuperó en DMF (1 ml). Al mismo se adicionó el ácido carboxílico obtenido en la Etapa A, Ejemplo 1 (25 mg, 0.1 mmol) seguido por BOP (45 mg, 0.1 mmol) y trietilamina (0.05 ml, 0.36 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente por 5 horas y se diluyó con EtOAc. La solución resultante se lavó con bicarbonato de sodio y salmuera, se secó sobre $MgSO_4$ y se concentró. La purificación por CLAR inversa produjo 22 mg del compuesto del título como una mezcla de dos isómeros (7:3). EM calculado $(M+H)^+$ 516, encontrado 516.1.

Siguiendo los procedimientos descritos anteriormente, el isómero 2 de la Etapa A se convirtió al

compuesto del título como un isómero único. EM calculado $(M+H)^+$ 516, encontrado 516.0.

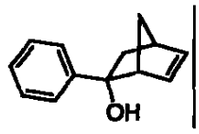
Ejemplo 347

Etapa A



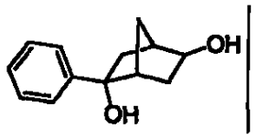
Biciclo[2.2.1]hept-2-en-5-ona. El compuesto del título se preparó siguiendo el procedimiento descrito en la literatura (G. T. Wang et al. J. Chem. **2001**, 66, 2052-2056).

Etapa B



2-Fenilbiciclo[2.2.1]hept-5-en-2-ol. El compuesto del título se preparó siguiendo el procedimiento descrito en la literatura (C. J. Collins, B. M. Benjamin, J. Am. Chem. Soc. **1967**, 89, 1652-1661).

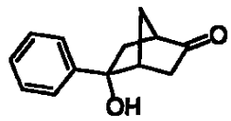
Etapa C



2-Fenilbiciclo[2.2.1]heptan-2,5-diol. El compuesto del título se preparó siguiendo el procedimiento descrito en la literatura (C. J. Collins, B. M. Benjamin, J. Org. Chem.

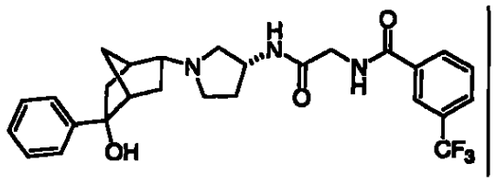
1972, 37, 4358-4366).

Etapa D



5-Hidroxi-5-fenilbiciclo[2.2.1]heptan-2-ona. El compuesto del título se preparó por oxidación de Swern del alcohol obtenido anteriormente. EM calculado $(M+H)^+$ 203, encontrado 203 y 225 $(M+Na)^+$.

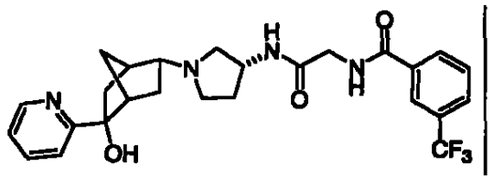
Etapa E



N-(2-{[(3R)-1-(5-Hidroxi-5-fenilbiciclo[2.2.1]hept-2-il)pirrolidin-3-il]amino}-2-oxoetil)-3-(trifluorometil) benzamida. A una solución de la cetona obtenida en la etapa D, Ejemplo 45 (0.28 g, 1.38 mmol) y el intermediario de pirrolidina obtenido en la Etapa B, Ejemplo 1 (0.43 g, 1.38 mmol) en THF (15 ml) se adicionó ácido acético (0.1 ml). Después de que agitó a 50°C por 30 minutos, la solución se concentró. El residuo se recuperó en THF (5 ml). Al mismo se adicionó triacetoxiborohidruro de sodio (300 mg, 1.42 mmol). Después de que se agitó a temperatura ambiente durante la noche, la reacción se apagó con $NaHCO_3$ acuoso. La solución se

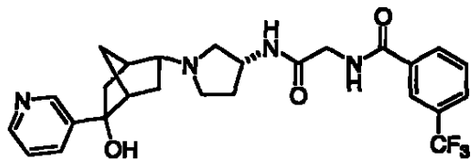
extrajo con EtOAc 3 veces. La fase orgánica combinada se lavó con salmuera, se secó sobre $MgSO_4$ y se concentró. La purificación por CLAR de fase inversa produjo el compuesto del título como una sal de TFA. EM calculado $(M+H)^+$ 502, encontrado 502.

Ejemplo 348



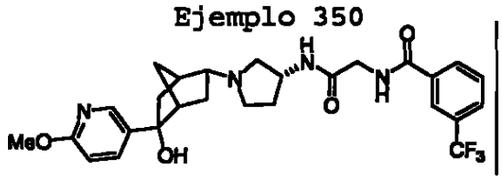
N-(2-{[(3R)-1-(5-Hidroxi-5-piridin-2-ilbiciclo[2.2.1]hept-2-il)pirrolidin-3-il]amino}-2-oxoetil)-3-(trifluorometil)benzamida. El compuesto del título se preparó siguiendo los procedimientos descritos para el Ejemplo 347. EM calculado $(M+H)^+$ 503, encontrado 503.

Ejemplo 349



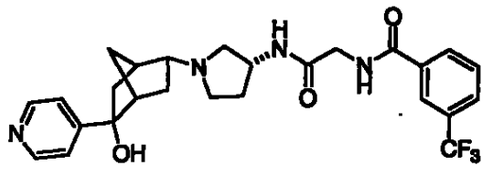
N-(2-{[(3R)-1-(5-Hidroxi-5-piridin-3-ilbiciclo[2.2.1]hept-2-il)pirrolidin-3-il]amino}-2-oxoetil)-3-(trifluorometil)benzamida. El compuesto del título se preparó siguiendo los procedimientos descritos para el Ejemplo 347. EM calculado $(M+H)^+$ 503, encontrado 503.

Ejemplo 350



N-[2-({(3R)-1-[5-Hidroxi-5-(6-metoxipiridin-3-il)biciclo[2.2.1]hept-2-il)pirrolidin-3-il}amino)-2-oxoetil]-3-(trifluorometil)benzamida. El compuesto del título se preparó siguiendo los procedimientos descritos para el Ejemplo 347. EM calculado $(M+H)^+$ 533, encontrado 533.

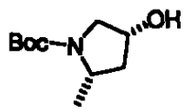
Ejemplo 351



N-(2-{[(3R)-1-(5-Hidroxi-5-piridin-4-ilbiciclo[2.2.1]hept-2-il)pirrolidin-3-il]amino}-2-oxoetil)-3-(trifluorometil)benzamida. El compuesto del título se preparó siguiendo los procedimientos descritos para el Ejemplo 347. EM calculado $(M+H)^+$ 503, encontrado 503.

Ejemplo 352

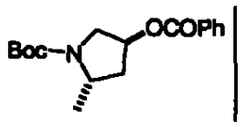
Etapa A



(2S,4R)-4-Hidroxi-2-metilpirrolidin-1-carboxilato de terc-butilo. El compuesto del título se preparó siguiendo

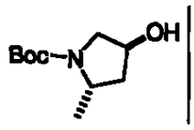
los procedimientos descritos en la literatura (T. Rosen, et al. J. Med. Chem. 1988, 31, 1598-1611).

Etapa B



(2S,4S)-4-(Benzoiloxi)-2-metilpirrolidin-1-carboxilato de terc-butilo. A una solución del alcohol de la etapa A (0.81 g, 4.0 mmol), ácido benzoico (0.74 g, 6.0 mmol) y trifenilfosfina (2.11 g, 8.0 mmol) en tolueno (20 ml) se adicionó DIAD (1.67 ml, 8.0 mmol). Después de que se agitó a temperatura ambiente por 4 horas, la solución se concentró. El residuo se purificó por cromatografía instantánea eluyendo con 0%, 5% y 20% de EtOAc/hexanos produjo 1.0 g del compuesto del título. EM calculado $(M+H)^+$ 308, encontrado 308.1.

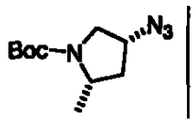
Etapa C



(2S,4S)-4-Hidroxi-2-metilpirrolidin-1-carboxilato de terc-butilo. A una solución de éster de la etapa B (1.0 g, 3.48 mmol) en MeOH (30 ml) se adicionó K_2CO_3 (1.2 g, 8.7 mmol). Después de que se agitó a temperatura ambiente por 4 horas, la solución se concentró. El residuo se recuperó en éter. La solución resultante se lavó con salmuera, se secó

sobre $MgSO_4$ y se concentró. La cromatografía instantánea eluyendo con un gradiente de 0% a 20% a 40% de EtOAc/hexanos produjo 0.56 g del compuesto del título. EM calculado $(M+H)^+$ 202, encontrado 202.1.

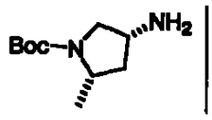
Etapa D



(2S,4R)-4-Azido-2-metilpirrolidin-1-carboxilato de terc-butilo. A una solución del alcohol de la etapa C (0.55 g, 2.73 mmol) en cloruro de metileno (30 ml) enfriada en un baño con hielo se adicionó trietilamina (0.51 ml, 3.69 mmol) seguido por cloruro de metansulfonilo (0.29 ml, 3.69 mmol). Después de que se agitó en el baño con hielo por 30 minutos, la reacción se continuó agitando a temperatura ambiente por 40 minutos. La solución se lavó con agua, se secó sobre $MgSO_4$ y se concentró.

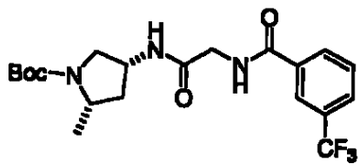
El residuo obtenido anterior se disolvió en DMF (15 ml) y se adicionó NaN_3 (1.06 g, 16.3 mmol). La mezcla se agitó a 50°C durante la noche y se diluyó con terc-butil metil éter. La solución resultante se lavó con salmuera, 5% de ácido cítrico y soluciones de $NaHCO_3$ saturado, se secó sobre $MgSO_4$ y se concentró para producir 0.58 g del compuesto del título. EM calculado $(M+H)^+$ 227, encontrado 227.2.

Etapa E



(2S,4R)-4-Amino-2-metilpirrolidin-1-carboxilato de terc-butilo. A una solución del compuesto azido obtenido anteriormente (0.58 g, 2.56 mmol) en MeOH (30 ml) se adicionó 5% de Pd/C (100 mg). La mezcla se agitó bajo hidrógeno (matraz de bola) por 3 horas. El catalizador se filtró y el filtrado se concentró para producir 0.5 g del compuesto del título. EM calculado $(M+H)^+$ 201, encontrado 201.1.

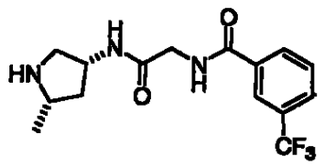
Etapa F



(2S,4R)-2-Metil-4-[({[3-(trifluorometil)benzoil] amino}acetil)amino]pirrolidin-1-carboxilato de terc-butilo. A una solución de la amina de la etapa D (0.5 g, 2.5 mmol), el ácido carboxílico obtenido en la etapa A, Ejemplo 114 y trietilamina (0.7 ml, 5.0 mmol) en cloruro de metileno (25 ml) enfriada en un baño con hielo se adicionó EDC (0.53 g, 2.75 mmol). Después de que se agitó a temperatura ambiente durante la noche, la solución se concentró. El residuo se purificó sobre gel de sílice eluyendo con un gradiente de 0-4% MeOH/CH_2Cl_2, produjo 0.6 g del compuesto del título. EM

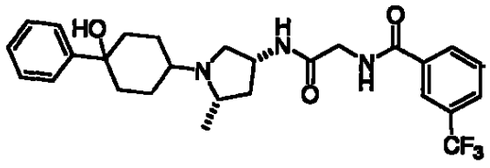
calculado $(M+H)^+$ 430, encontrado 430.1.

Etapa G



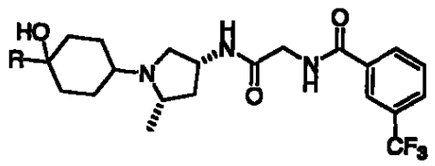
N-(2-{[(3R,5S)-5-Metilpirrolidin-3-il]amino}-2-oxoetil)-3-(trifluorometil)benzamida. El intermediario de la etapa F (0.6 g, 1.4 mmol) se disolvió en MeOH (3 ml) y una solución de HCl 4 N en dioxano (3 ml). Después de que se agitó a temperatura ambiente por 4 horas, la solución se concentró para producir 0.56 g del compuesto del título. EM calculado $(M+H)^+$ 330, encontrado 330.2.

Etapa H



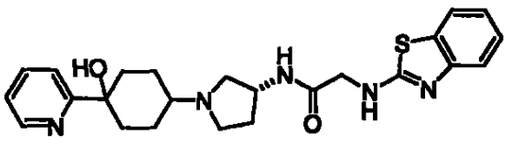
N-(2-{[(3R,5S)-1-(4-Hidroxi-4-fenilciclohexil)-5-metilpirrolidin-3-il]amino}-2-oxoetil)-3-(trifluorometil) benzamida. El compuesto del título se preparó por aminación reductiva de la amina de la etapa G con 4-hidroxi-4-fenilcetona usando un procedimiento análogo a aquel descrito para el Ejemplo 114. EM calculado $(M+H)^+$ 504, encontrado 504.1.

Los siguientes Ejemplos se prepararon usando procedimientos análogos a aquellos descritos para el Ejemplo 352.



Ejemplo #	R	EM $(M+H)^+$
353	4-metilfenilo	518
354	piridin-2-ilo	505
355	5-metilpiridin-2-ilo	519
356	piridin-3-ilo	505
357	6-metoxipiridin-3-ilo	535
358	piridin-4-ilo	505

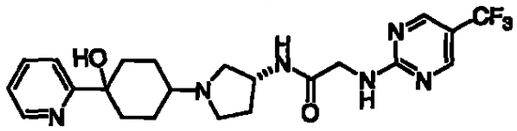
Ejemplo 359



2-(1,3-Benzotiazol-2-ilamino)-N-[(3R)-1-(4-hidroxi-4-piridin-2-ilciclohexil)pirrolidin-3-il]acetamida. La mezcla de 2-amino-N-[(3R)-1-(4-hidroxi-4-piridin-2-ilciclohexil)pirrolidin-3-il]acetamida (0.080 g, 0.25 mmol), Et3N (0.35 ml, 2.5 mmol) y 2-cloro-benzotiazol (0.424 g, 2.5 mmol) en isopropanol se agitó durante la noche a 90°C. La mezcla de reacción se concentró y se sometió a cromatografía para producir 55 mg del compuesto del título en 49% de

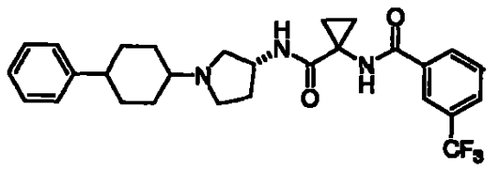
rendimiento. EM (EI) calculado: $(M+H)^+$ = 452.2; encontrado: 452.2.

Ejemplo 360



N-[(3R)-1-(4-hidroxi-4-piridin-2-ilciclohexil) pirrolidin-3-il]-2-{[5-(trifluorometil)pirimidin-2-il]amino}acetamida. El compuesto del título se preparó de una manera similar a aquella para el Ejemplo 359. EM (EI) calculado: $(M+H)^+$ = 465.2; encontrado 465.1.

Ejemplo 361

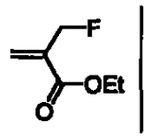


N-[1-({[(3R)-1-(4-Fenilciclohexil)pirrolidin-3-il]-amino}carbonil)ciclopropil]-3-(trifluorometil)benzamida. El compuesto del título se preparó usando procedimientos análogos a aquellos para el Ejemplo 114. EM (EI): Calculado $(M+H)^+$ 500.2, encontrado: 500.4. ^1H RMN ($CDCl_3$) δ = 8.61 (1H, d), 8.21 (1H, s), 8.15 (1H, d), 7.78 (1H, s), 7.75 (1H, d), 7.58 (1H, dd), 7.22 (5H, m), 4.81 (1H, m), 3.8 (1H, m), 3.62 (1H, dd), 3.17 (1H, m), 2.92 (2H, m), 2.8 (1H, m), 2.48 (1H, m), 2.18 (2H, m), 2.1 (2H, m), 1.75 (3H, m), 1.55 (4H, m),

1.18 (2H, m).

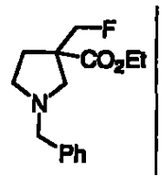
Ejemplo 362

Etapa A



2-(Fluorometil)acrilato de etilo. A una solución de 2-(hidroximetil)acrilato de etilo (5 g, 38 mmol) en 50 ml de cloruro de metileno se adicionó DAST (6.0 ml, 46.1 mmol) a -78°C. La mezcla de reacción se agitó a -78°C por 1 h, luego se calentó hasta temperatura ambiente y se agitó continuamente durante la noche. 20 ml de solución acuosa de $NaHCO_3$ saturada y 20 ml de acetato de etilo se adicionaron para apagar la reacción. La capa orgánica se separó, y la capa acuosa se extrajo dos veces con EtOAc (20 ml X 2). Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre $MgSO_4$ y se evaporaron para producir un residuo de aceite (2.8 g, rendimiento: 56%). EM (m/z): 131 $(M+1)^+$.

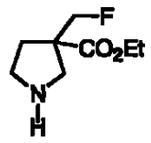
Etapa B



1-Bencil-3-(fluorometil)pirrolidin-3-carboxilato de etilo. A una solución de N-bencil-1-metoxi-N-

[(trimetilsilil)metil]metanamina (2.5 g, 21 mmol) y 2-(fluorometil)acrilato de etilo (5.0 g, 21 mmol) en cloruro de metileno (30 ml) se adicionó TFA (0.15 ml, 2.1 mmol) a 0°C. La mezcla de reacción se agitó a 0°C durante la noche. 20 ml de solución acuosa de $NaHCO_3$ saturada y 20 ml de acetato de etilo se adicionaron para apagar la reacción. La capa orgánica se separó, y la capa acuosa se extrajo dos veces con EtOAc (20 ml X 2). Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre $MgSO_4$ y se evaporaron para producir un residuo de aceite. La cromatografía sobre gel de sílice con 10% de EtOAc-Hexano produjo 1.27 g (4.8 mmol, rendimiento: 23%) de 1-bencil-3-(fluorometil)pirrolidin-3-carboxilato de etilo: ^1H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.39-7.20 (5H, m), 4.62-4.44 (2H, m), 4.18-4.21 (2H, m), 3.62 (2H, s), 2.81-2.72 (2H, m), 2.60-2.50 (2H, m), 2.22 (2H, s), 1.25 (3H, t, J=6.7 Hz); EM (m/e): 266 $(M+1)^+$.

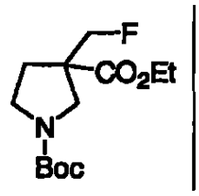
Etapa C



3-(Fluorometil)pirrolidin-3-carboxilato de etilo. A una solución de 1.27 g (4.8 mmol) de 1-bencil-3-(fluorometil)pirrolidin-3-carboxilato de etilo en 20 ml de metanol se adicionaron 500 mg de Pd/C (10% sobre carbono) y 1.5 g (24 mmol) de $HCOONH_4$. La mezcla de reacción se sometió a

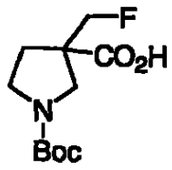
reflujo por 1 h, se filtró a través de almohadilla de celita y se evaporó para producir un residuo. El residuo se disolvió entonces en acetato de etilo, la solución resultante se lavó con solución acuosa de $NaHCO_3$ saturada, salmuera, se secó sobre Na_2SO_4, se evaporó para producir el producto crudo final (426 mg, 2.4 mmol, rendimiento: 50%): EM (m/e): 176 $(M+H)^+$.

Etapa D



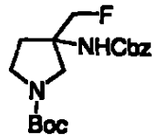
3-(Fluorometil)pirrolidin-1,3-dicarboxilato de 1-terc-butil 3-etilo. A una solución de 3-(fluorometil)pirrolidin-3-carboxilato de etilo (2.4 mmol) en 20 ml de cloruro de metileno se adicionaron 786 mg de $(Boc)_2O$ (3.6 mmol) y 0.67 ml (4.8 mmol) de trietilamina a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agitó durante la noche. La cromatografía directa sobre gel de sílice produjo 562 mg (2.0 mmol, rendimiento:85%) del producto deseado, 3-(fluorometil)pirrolidin-1,3-dicarboxilato de 1-terc-butil 3-etilo: ^1H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ 4.65-4.42 (2H, m), 4.28-4.19 (2H, m), 3.80-3.72 (1H, m), 3.56-3.40 (3H, m), 2.40-2.20 (1H, m), 2.08-1.93 (1H, m), 1.45 (9H, s), 1.1.32-1.25 (3H, m); EM (m/e): 276 $(M+1)^+$.

Etapa E



Ácido 1-(terc-butoxicarbonil)-3-(fluorometil) pirrolidin-3-carboxílico. A una solución de 562 mg de 3-(fluorometil)pirrolidin-1,3-dicarboxilato de 1-terc-butil 3-etilo (2.0 mmol) en 10 ml de THF y 5 ml de agua se adicionaron 420 mg de $LiOH.H_2O$ (10 mmol a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agitó por 5 h. La mezcla de reacción se apagó con solución acuosa de HCl 1N y se ajustó a pH 3-4, se extrajo con acetato de etilo dos veces (20 mlX2). Los extractos combinados se lavaron con salmuera, se secaron con Na_2SO_4, se evaporaron para producir el producto final (530 mg, 2.0 mmol), ácido 1-(terc-butoxicarbonil)-3-(fluorometil)pirrolidin-3-carboxílico: ^1H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ 4.70-4.22 (2H, m), 3.81-3.75 (1H, m), 3.60-3.41 (3H, m), 2.41-2.30 (1H, m), 2.10-1.99 (1H, m), 1.47 (9H, s); EM (m/e): 248 $(M+1)^+$.

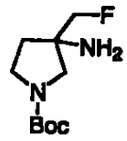
Etapa F



3-{[(benciloxi)carbonil]amino}-3-(fluorometil) pirrolidin-1-carboxilato de terc-butilo. A una solución de

530 mg (2.0 mmol) de ácido 1-(terc-butoxicarbonil)-3-(fluorometil)pirrolidin-3-carboxílico en tolueno (30 ml) se adicionó 0.69 ml (3.2 mmol) de DPPA y 0.36 ml (2.6 mmol) de trietilamina. La mezcla de reacción se agitó a 110°C por 4 horas. Luego se adicionaron 0.33 ml (3.2 mmol) de alcohol bencílico y la reacción se agitó durante la noche a 110°C. La mezcla se enfrió y evaporó para producir un residuo. El residuo se disolvió en cloruro de metileno, se lavó con 5% de solución acuosa de ácido cítrico, solución acuosa de K_2CO_3 saturada, salmuera, se secó sobre Na_2SO_4, se evaporó. La cromatografía sobre gel de sílice produjo 540 mg (1.53 mmol, rendimiento: 73%) del producto deseado, 3-{[benciloxi)carbonil]amino}-3-(fluorometil)pirrolidin-1-carboxilato de terc-butilo: ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.40-7.35 (5H, m), 5.10 (2H, s), 4.94 (1H, s), 4.70-4.50 (2H, m), 3.60-3.40 (4H, m), 2.40-2.00 (2H, m), 1.45 (9H, s); EM (m/e): 353 $(M+1)^+$.

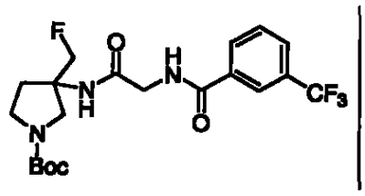
Etapa G



3-amino-3-(fluorometil)pirrolidin-1-carboxilato de terc-butilo. A una solución de 540 mg (1.53 mmol) de 3-{[(benciloxi)carbonil]amino}-3-(fluorometil)pirrolidin-1-carboxilato de terc-butilo en 10 ml de metal se adicionó 330

mg (10% sobre carbono) de Pd/C. La suspensión se agitó a temperatura ambiente bajo H_2 (matraz balón) por 2 h. La mezcla de reacción se filtró a través de almohadilla de celita, se evaporó para producir 337 mg (1.52 mmol, rendimiento: 99%) del producto crudo, 3-amino-3-(fluorometil)pirrolidin-1-carboxilato de terc-butilo: EM (m/e): 219 $(M+1)^+$.

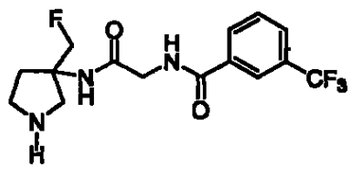
Etapa H



3-(fluorometil)-3-[({[3-(trifluorometil)benzoil]amino}acetil)amino]pirrolidin-1-carboxilato de terc-butilo. Se disolvieron 337 mg (1.52 mmol) de 3-amino-3-(fluorometil)pirrolidin-1-carboxilato de terc-butilo, reactivo BOP (817 mg, 1.85 mmol) y 0.64 ml (4.6 mmol) de trietilamina en 15 ml de DMF a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agitó a t.a. durante la noche. La cromatografía directa sobre gel de sílice (grado cromatografía instantánea) con 50% de acetato de etilo-hexano produjo 578 mg (1.29 mmol, 84%) de 3-(fluorometil)-3-[({[3-(trifluorometil)benzoil]amino}acetil)amino]pirrolidin-1-carboxilato de terc-butilo: ^1H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.15-8.12 (1H, m), 8.05-7.98 (1H, m), 7.81-7.77 (1H, m), 7.63-7.58 (1H, m), 6.64-6.62 (1H, m), 4.20-4.16 (2H, m), 3.61-3.57 (2H,

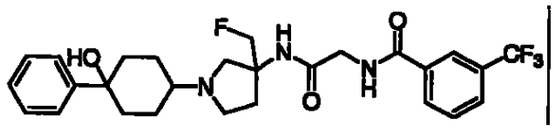
m), 3.55-3.42 (1H, m), 2.98-2.94 (2H, m), 2.90-2.86 (2H, m), 1.62-1.60 (2H, m), 1.45 (9H, s); EM (m/e): 448 $(M+1)^+$.

Etapa I



N-(2-{[3-(fluorometil)pirrolidin-3-il]amino}-2-oxoetil)-3-(trifluorometil)benzamida. A una solución de 578 mg (1.29 mmol) de 3-(fluorometil)-3-[({[3-(trifluorometil)benzoil]amino}acetil)amino]pirrolidin-1-carboxilato de terc-butilo en 5 ml de THF se adicionó 2 ml de solución de dioxano HCl 4N. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente por 1 h y se evaporó para producir el sólido amarillo, sal de HCl de N-(2-{[3-(fluorometil)pirrolidin-3-il]amino}-2-oxoetil)-3-(trifluorometil)benzamida: EM (m/e): 347 $(M+1)^+$.

Etapa J

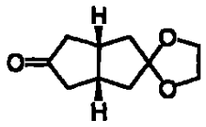


N-(2-{[3-(fluorometil)-1-(4-hidroxi-4-fenilciclohexil)pirrolidin-3-il]amino}-2-oxoetil)-3-(trifluorometil)benzamida. Se disolvieron 100 mg (0.53 mmol) de 4-hidroxi-4-fenilciclohexanona y 184 mg (0.53 mmol) de N-

(2-{[3-(fluorometil)pirrolidin-3-il]amino}-2-oxoetil)-3-(trifluorometil)benzamida en 10 ml de cloruro de metileno. A la solución se adicionó 221 mg (1.06 mmol) de triacetoxiborohidruro de sodio. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente por 2 h. La cromatografía directa sobre gel de sílice produjo 41 mg del producto deseado final (mancha superior en CCD y primer pico sobre CLAR, rendimiento: 16.7%, EM: 522 $(M+1)^+$) y 51 mg del otro isómero (segundo pico sobre CLAR, rendimiento: 20%, EM: 522 $(M+1)^+$).

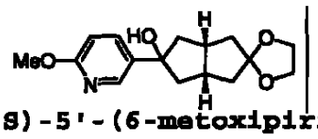
Ejemplo 363

Etapa A



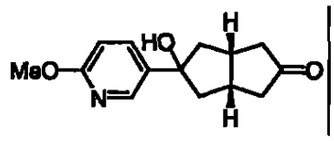
(3a'R,6a'S)-tetrahidro-1'H-espiro[1,3-dioxolan-2,2'-pentalen]-5'(3'H)-ona. Se disolvieron cis-tetrahidropentalen-2,5(1H,3H)-diona (5 g, 36 mmol) y etilenglicol (2.3 g, 36 mmol) en tolueno. A la solución resultante se adicionó PTSA (684 mg, 3.6 mmol). La mezcla de reacción se sometió a reflujo por 12h mientras tanto el agua resultante se removió. La cromatografía directa sobre gel de sílice produjo 2.0 g (11 mmol, rendimiento: 31%) del producto deseado, (3a'R,6a'S)-tetrahidro-1'H-espiro[1,3-dioxolan-2,2'-pentalen]-5'(3'H)-ona: EM (m/e): 183 $(M+1)^+$.

Etapa B



(3a'R,6a'S)-5'-(6-metoxipiridin-3-il)hexahidro-1'H-espiro[1,3-dioxolan-2,2'-pentalen]-5'-ol. Una solución de 5-bromo-2-metoxipiridina (1 g, 5.3 mmol) en 50 ml de THF seco bajo nitrógeno se enfrió a -78°C. Se adicionó por goteo n-butillitio (3.5 ml, 5.6 mmol, solución 1.6 M en hexano). La solución naranja se agitó por 1 h adicional a -78°C y luego se trató por goteo durante 10 min con una solución de monoetilencetal de 1,4-ciclohexanodiona (960 mg, 5.3 mmol) en 20 ml de THF seco. La mezcla de reacción se agitó por 1 h, se dejó calentar a 20°C y se vertió en agua de hielo (400 ml). La capa orgánica se separó, y la capa acuosa se extrajo dos veces con EtOAc (20 mlX2). Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre $MgSO_4$ y se evaporaron. La cromatografía sobre gel de sílice produjo 1.08 g (3.7 mmol, rendimiento: 70%) de cristales blancos, (3a'R,6a'S)-5'-(6-metoxipiridin-3-il)hexahidro-1'H-espiro[1,3-dioxolan-2,2'-pentalen]-5'-ol: EM: 292 $(M+1)^+$.

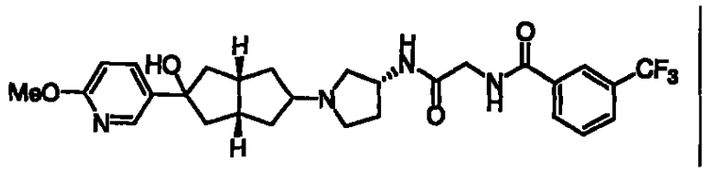
Etapa C



(3aR,6aS)-5-hidroxi-5-(6-metoxipiridin-3-il)hexahidropentalen-2(1H)-ona. El compuesto del título se

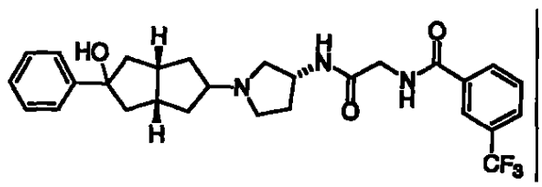
sintetizó a partir de (3a'R,6a'S)-5'-(6-metoxipiridin-3-il)hexahidro-1'H-espiro[1,3-dioxolan-2,2'-pentalen]-5'-ol usando el procedimiento de desprotección típico.

Etapa D



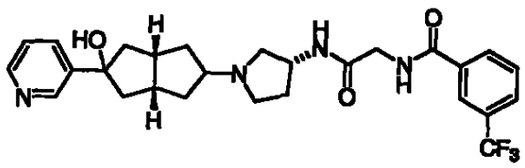
N-[2-({(3R)-1-[(3aR,6aS)-5-hidroxi-5-(6-metoxipiridin-3-il)octahidropentalen-2-il]pirrolidin-3-il}amino)-2-oxoetil]-3-(trifluorometil)benzamida. El compuesto del título se sintetizó de acuerdo con el mismo procedimiento de aminación reductiva como se describió para el ejemplo 114. EM $(M+H)^+$ 547.

Ejemplo 364



N-[2-({(3R)-1-[(3aR,6aS)-5-hidroxi-5-feniloctahidropentalen-2-il]pirrolidin-3-il}amino)-2-oxoetil]-3-(trifluorometil)benzamida. El compuesto del título se preparó de una manera similar a aquella descrita para el ejemplo 363. EM $(M+H)^+$ 516.

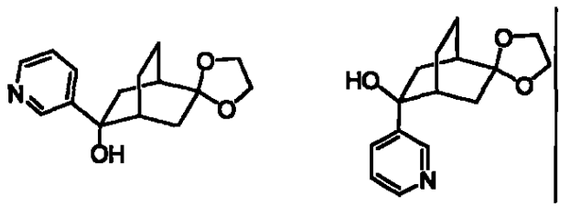
Ejemplo 365



N-[2-({(3R)-1-[(3aR,6aS)-5-hidroxi-5-piridin-3-iloctahidropentalen-2-il]pirrolidin-3-il}amino)-2-oxoetil]-3-(trifluorometil)benzamida. El compuesto del título se preparó de una forma similar a aquella descrita para el ejemplo 363. EM $(M+H)^+$ 517.

Ejemplo 366

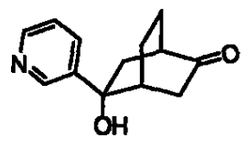
Etapa A



5-piridin-3-ilespiro[biciclo[2.2.2]octan-2,2'-[1,3]dioxolan]-5-ol. Una solución de 3-bromopiridina (1.13 g, 7.13 mmol) se disolvió en éter seco bajo nitrógeno, se enfrió a -78°C y luego se adicionó por goteo n-butillitio (4.50 ml, 7.13 mmol, 1.6 M en hexano). Después de treinta minutos, una solución de 5H-espiro[biciclo[2.2.2]octan-2,2'-[1,3]dioxolan]-5-ona (0.65 g, 3.56 mmol, *J. Org. Chem.* **1991**, *56*, 1052-1058) en éter se adicionó por goteo y la mezcla se agitó por dos horas a -78°C. La mezcla luego se calentó a 0°C y se diluyó con acetato de etilo. El extracto orgánico se

lavó con $NaHCO_3/H_2O$ y salmuera y luego se secó sobre $MgSO_4$, se filtró y concentró. El residuo se sometió a cromatografía sobre gel de sílice usando acetato de etilo como eluyente para proporcionar dos productos isoméricos como sólidos blancos: producto de mayor Rf, 0.294 g (32%); producto de menor Rf, 0.220 g (24%). Producto de mayor Rf: ^1H RMN ($CDCl_3$) δ 8.87 (s, 1H), 8.49 (d, 1H), 7.91 (dt, 1H), 7.27 (m, 1H), 3.92 (m, 4H), 2.69 (dt, 1H), 2.20 (m, 1H), 1.85-2.15 (m, 3H), 1.60-1.83 (m, 4H), 1.50 (m, 1H). Producto de menor Rf: ^1H RMN ($CDCl_3$) δ 8.80 (s, 1H), 8.50 (d, 1H), 7.86 (dt, 1H), 7.29 (m, 1H), 3.90-4.10 (m, 4H), 2.44 (dt, 1H), 2.33 (dd, 1H), 2.15-2.27 (m, 2H), 2.00 (m, 1H), 1.75-1.88 (m, 2H), 1.70 (m, 1H), 1.51 (m, 2H), 1.34 (m, 1H).

Etapa B

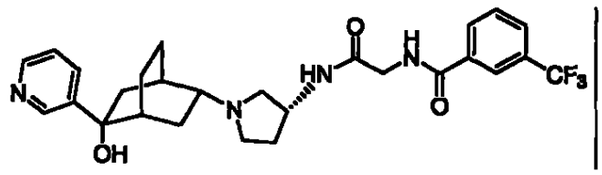


5-hidroxi-5-piridin-3-ilbiciclo[2.2.2]octan-2-ona.

Alcohol de la etapa A (isómero de mayor Rf, 0.290 g, 1.11 mmol) se disolvió en THF (10 ml) bajo nitrógeno. Se adicionó ácido clorhídrico (2.0 ml, solución acuosa 4.0 M, 8.0 mmol) y la mezcla se agitó por 4 horas a temperatura ambiente. La mezcla luego se diluyó con $NaHCO_3/H_2O$ y se extrajo dos veces con acetato de etilo. Los extractos se lavaron con salmuera, se secaron sobre $MgSO_4$, se filtraron y concentraron para

proporcionar un sólido amarillo claro, 0.204 g (85%). El producto crudo 2 se utilizó directamente para la siguiente etapa sin purificación adicional. ^{1}H RMN ($CDCl_3$) δ 8.74 (s, 1H), 8.52 (d, 1H), 7.72 (dt, 1H), 7.30 (dd, 1H), 2.66 (dt, 1H), 2.53 (m, 2H), 2.41 (t, 1H), 2.18 (t, 1H), 2.13 (d, 1H), 2.09 (m, 1H), 1.99 (m, 1H), 1.89 (m, 1H), 1.62 (m, 2H).

Etapa C

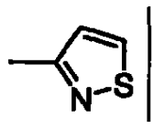


N-(2-{[(3R)-1-(5-hidroxi-5-piridin-3-ilbiciclo]2.2.2]oct-2-il)pirrolidin-3-il]amino}-2-oxoetil)-3-(trifluorometil)benzamida. Se disolvieron clorhidrato de N-{2-oxo-2-[(3R)-pirrolidin-3-ilamino]etil}-3-(trifluorometil)benzamida (100 mg, 0.284 mmol) y 5-hidroxi-5-piridin-3-ilbiciclo[2.2.2]octan-2-ona (62.0 mg, 0.284 mmol) en THF seco 810 ml). Se adicionaron trietilamina (80 uL, 0.57 mmol) y triacetoxiborohidruro de sodio (120 mg, 0.57 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La CCD indicó la conversión a los productos deseado en aproximadamente una relación 1:1 de isómeros. La mezcla de reacción se adsorbió sobre gel de sílice y se sometió a cromatografía eluyendo con diclorometano a 10% de metanol/diclorometano/0.5% de hidróxido de sodio. Las

fracciones se combinaron para producir isómero de mayor Rf puro e isómero de menor Rf puro: Producto de mayor Rf: CL/EM (ion positivo) m/z = 517.1 $(M+H)^+$; Producto de menor Rf: CL/EM (ion positivo) m/z = 517.2 $(M+H)^+$.

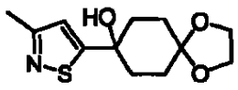
Ejemplo 367

Etapa A



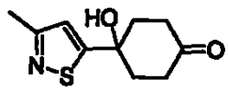
3-metilisotiazol. El compuesto del título se preparó de acuerdo con los procedimientos en la literatura (Lucchesini, F.; Picci, N.; Pocci, M. *Heterocycles*, **1989**, *29*, 97). A 0°C, se mezclaron en agua (15 ml, 0.83 mol) 3-butin-2-ona (2.5 ml, 0.032 mol) e ácido hidroxilamin-O-sulfónico (3.67 g, 0.0324 mol). Después de ser agitada por 30 minutos, bicarbonato de sodio sólido (3.0 g, 0.036 mol) se adicionó lentamente (30 minutos) por porción. Una solución de dihidrato de sulfuro ácido de sodio (3.3 g, 0.036 mol) en agua (25 ml, 1.4 mol) se adicionó por goteo a la mezcla de reacción anterior. Luego se removió el baño de hielo. La agitación se continuó por otras 4 hr a ta. La mezcla se extrajo con éter. El extracto se secó y concentró. La cromatografía sobre gel de sílice eluyendo con éter/hexano (1/3) proporcionó 1.37 g (48.2%) del compuesto del título.

Etapa B



8-(3-metil-isotiazol-5-il)-1,4-dioxa-espiro[4,5]decan-8-ol. A -78°C, se adicionó lentamente 1.5 M de n-butillitio en hexano (6.7 ml) a una solución de 3-metilisotiazol (1.0 g, 0.010 mol) en tetrahidrofurano (15 ml) durante un período de 20 minutos. Después de que se agitó por otros 30 minutos, se adicionó dentro de 10 minutos 1,4-dioxa-espiro[4,5]decan-8-ona (1.56 g, 0.00999 mol) en tetrahidrofurano (5 ml). La mezcla de reacción se agitó por otras 2 horas a -78°C y se dejó calentar durante la noche a temperatura ambiente. Después del enfriamiento con salmuera, la mezcla se extrajo con EtOAc. La capa orgánica se secó y concentró. La cromatografía sobre gel de sílice eluyendo con hexano/EtOAc (1:5 ~ 1:1) proporcionó 1.8 g (70.6%) del compuesto del título. EM $(M+H)^+$ 256.

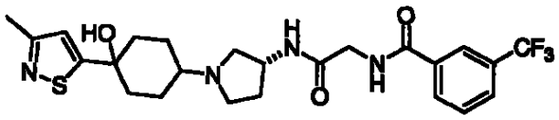
Etapa C



4-hidroxi-4-(3-metil-isotiazol-5-il)-ciclohexanona. Se disolvió 8-(3-metil-isotiazol-5-il)-1,4-dioxa-espiro[4,5]decan-8-ol (0.76 g, 0.0030 mol) en tetrahidrofurano (10 ml), y una solución de 3.0 M de cloruro

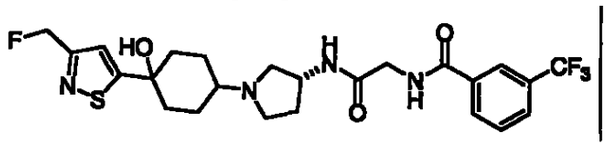
de hidrógeno en agua (5.0 ml) se adicionó. La mezcla se agitó durante la noche. Se adicionó carbonato de potasio sólido para neutralizar el ácido y se adicionó EtOAc para extraer el producto. El extracto se secó y concentró para producir un producto crudo el cual se utilizó directamente para la siguiente etapa.

Etapa D



N-[2-({(3R)-1-[4-hidroxi-4-(3-metilisotiazol-5-il)ciclohexil]pirrolidin-3-il}amino)-2-oxoetil]-3-(trifluorometil)benzamida. El compuesto del título se preparó a partir de cetona de la etapa D usando un procedimiento análogo a aquel para el ejemplo 114. EM $(M+H)^+$ 511.

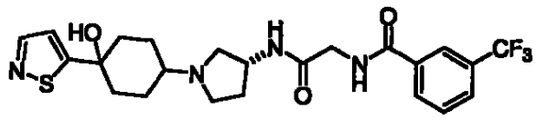
Ejemplo 368



N-{2-[((3R)-1-{4-[3-(fluorometil)isotiazol-5-il]-4-hidroxiciclohexil}pirrolidin-3-il)amino]-2-oxoetil}-3-(trifluorometil)benzamida. El compuesto del título se preparó usando los procedimientos análogos a aquellos descritos para el ejemplo 367. EM $(M+H)^+$ 529.

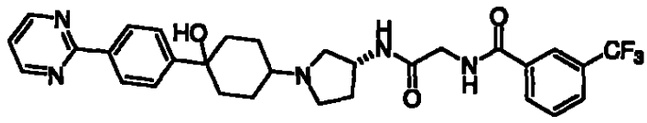
293

Ejemplo 369



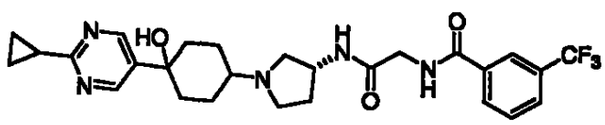
N-(2-{[(3R)-1-(4-hidroxi-4-isotiazol-5-ilciclohexil)pirrolidin-3-il]amino}-2-oxoetil)-3-(trifluorometil)benzamida. El compuesto del título se preparó usando los procedimientos análogos a aquellos descritos para el ejemplo 367. EM $(M+H)^+$ 497.

Ejemplo 370



N-[2-({(3R)-1-[4-hidroxi-4-(4-pirimidin-2-ilfenil)ciclohexil]pirrolidin-3-il}amino)-2-oxoetil]-3-(trifluorometil)benzamida. El compuesto del título se preparó de una manera similar a aquella para el ejemplo 282. EM 568 $(M+H)^+$.

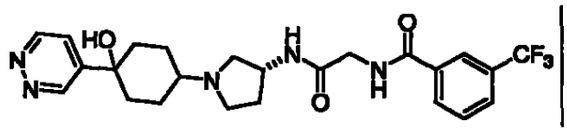
Ejemplo 371



N-[2-({(3R)-1-[4-(2-ciclopropilpirimidin-5-il)-4-hidroxiciclohexil]pirrolidin-3-il}amino)-2-oxoetil]-3-(trifluorometil)benzamida. El compuesto del título se preparó de una manera análoga a aquella descrita para el ejemplo 276.

EM 532 $(M+H)^+$.

Ejemplo 372



N-(2-{[(3R)-1-(4-hidroxi-4-piridazin-4-ilciclohexil)pirrolidin-3-il]amino}-2-oxoetil)-3-(trifluorometil)benzamida. El compuesto del título se preparó de una forma similar a aquella para el ejemplo 276. EM 492 $(M+H)^+$.

APLICACIONES FARMACÉUTICAS DE LOS COMPUESTOS DE LA INVENCIÓN

La capacidad de los nuevos compuestos de la invención para antagonizar la función de CCR2 se puede determinar usando una selección adecuada (por ejemplo, ensayo de alto rendimiento). Por ejemplo, un agente se puede probar en un ensayo de acidificación extracelular, ensayo de flujo de calcio, ensayo de enlace 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 la cual se puede aislar o derivar de manera recombinante la cual tiene al menos una propiedad, actividad o característica funcional de una proteína CCR2 de mamífero. La propiedad específica puede ser una propiedad de enlace (a, por ejemplo,

un ligando o inhibidor), una actividad de señalamiento (por ejemplo, activación de una proteína G de mamífero, inducción de incremento rápido y momentáneo de la concentración de citosólicos libre de calcio $[Ca^{++}]i$, función de respuesta celular (por ejemplo, estimulación de quimiotaxis o liberación de mediador inflamatorio por leucocitos), y similares.

En una modalidad, una composición que contiene una proteína CCR2 o variante de la misma se mantuvo bajo condiciones adecuadas para el enlace. El receptor de CCR2 se puso en contacto con un compuesto a ser probado, y el enlace se detectó o midió.

En modalidades alternas, el ensayo es un ensayo a base de células y se usan células las cuales son transfectadas establemente o transitoriamente con un casete de expresión o vector que tiene una secuencia de ácido nucleico la cual codifica el receptor de CCR2. Las células se mantuvieron bajo condiciones apropiadas para la expresión del receptor y se pusieron en contacto con un agente bajo condiciones apropiadas para que ocurra el enlace. El enlace se puede detectar usando técnicas estándar. Por ejemplo, el grado de enlace se puede determinar con relación a un control adecuado. Además, una fracción celular, tal como fracción de membrana, que contiene el receptor se puede usar en lugar de las células completas.

La detección del enlace o formación de complejo se puede detectar directamente o indirectamente. Por ejemplo, el agente se puede etiquetar con una etiqueta adecuada (por ejemplo, etiqueta fluorescente, etiqueta, etiqueta de isótopo, etiqueta de enzima, y similar) y el enlace se puede determinar por detección de la etiqueta. El enlace específico y/o competitivo se puede valorar por estudios de competición o desplazamiento, usando agente no etiquetado o un ligando como un competidor.

La actividad antagonista de CCR2 de los agentes de prueba (por ejemplo, los compuestos pirrolidina 3,4-disustituida de fórmula I, II o III de la invención) se puede reportar como la concentración de inhibidor requerida para 50% de inhibición (valores de IC_{50}) del enlace específico en ensayos de enlace de receptor usando MCP-1 etiquetado con ^{125}I, como ligando, y Células Mononucleares de Sangre Periféricas (PBMCs) preparadas a partir de sangre entera humana normal vía centrifugación de gradiente de densidad. El enlace específico preferiblemente se define como el enlace total (por ejemplo, cpm total en filtros) menos el enlace no específico. El enlace no específico se define como la cantidad de cpm aún detectada en la presencia de exceso de competidor no etiquetado (por ejemplo, MCP-1).

Las PBMCs humanas descritas anteriormente se pueden usar en un ensayo de enlace adecuado. Por ejemplo, 200,000 a

500,000 células se pueden incubar con MCP-1 etiquetado con ^{125}I 0.1 a 0.2 nM con o sin competidor no etiquetado (MCP-1 10nM) o varias concentraciones de los compuestos a ser probados. El MCP-1 etiquetado con ^{125}I, se puede preparar por métodos adecuados o comprar de vendedores comerciales (Perkin Elmer, Boston MA). Las reacciones de enlace se pueden realizar en 50 a 250 µl de un amortiguador de enlace que consiste de HEPES 1M pH 7.2, y 0.1% BSA (albúmina de suero bovino), por 30 minutos a temperatura ambiente. Las reacciones de enlace se puede terminar recolectando las membranas por filtración rápida a través de los filtros de fibra de vidrio (Perkin Elmer) los cuales se pueden pre-remojar en 0.3% de polietilenimina o Solución Salina Amortiguada de Fosfato (PBS). Los filtros se pueden enjuagar con aproximadamente 60 µl de amortiguador de enlace que contiene NaCl 0.5 M o PBS, luego se secan, y la cantidad de radioactividad de enlace se puede determinar por conteo en un Contador Gamma (Perkin Elmer).

La capacidad de los compuestos para antagonizar la función de CCR2 también se puede determinar en un ensayo de quimiotaxis de leucocitos usando células adecuadas. Las células adecuadas incluyen, por ejemplo, líneas celulares, células recombinantes o células aisladas las cuales expresan CCR2 y sufren quimiotaxis inducida por ligando de CCR2 (por ejemplo, MCP-1). El ensayo en uso, utiliza células

mononucleares de sangre periféricas humanas, en una Cámara Boyden modificada (Neuro Probe). Se incubaron 500,000 células en medio DMEM libre de suero (In Vitrogen) con o sin los inhibidores y se calentaron a 37°C. La cámara de quimiotaxis (Neuro Probe) también se pre-calentó. Se adicionaron 400 ul de MCP-1 10 nM caliente a la parte inferior de la cámara en todas las cavidades esperando el control negativo el cual tuvo adicionado DMEM. Un filtro de membrana de 8 micas (Neuro Probe) se colocó en la parte superior y la tapa de la cámara se cerró. Las células luego se adicionaron a los agujeros en la tapa de la cámara los cuales se asocian con las cavidades de cámara por debajo de la membrana de filtro. La cámara completa se incubó a 37°C, 5% CO2 por 30 minutos. Las células luego se separaron por aspiración, la tapa de la cámara se abrió, y el filtro se removió suavemente. La parte superior del filtro se lavó 3 veces con PBS y la parte inferior se dejó intacta. El filtro se secó con aire y se manchó con mancha Wright Geimsa (Sigma). Los filtros se contaron por microscopia. Las cavidades de control negativo sirvieron como base y se sustrajeron de todos los valores. La potencia antagonista se puede determinar comparando el número de células que migran a la parte inferior de la cámara en las cavidades las cuales contienen antagonista, con el número de células las cuales migran a la parte inferior de la cámara en las cavidades de control de MCP-1.

Cuando se usa el protocolo de ensayo de enlace, los compuestos de la presente invención tienen IC50 en el intervalo de aproximadamente 0.01 a aproximadamente 500 (nM). En ensayos de quimiotaxis los compuestos de la invención tienen IC50 en el intervalo de aproximadamente 1 a aproximadamente 3000 (nM).

Los compuestos de la invención se administran a un mamífero, tal como un humano, pero también pueden ser otros mamíferos tal como un animal en necesidad de tratamiento veterinario, por ejemplo, animales domésticos (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, cobayos, y similares). El mamífero tratado en los métodos de la invención es un mamífero, macho o hembra, en quién la modulación de actividad de receptor de quimiocina se desea. El término modulación se propone para incluir antagonismo, agonismo, antagonismo parcial y/o agonismo parcial.

En la presente especificación, el término cantidad terapéuticamente efectiva significa la cantidad del compuesto objeto que producirá la respuesta biológica o médica de un tejido, sistema, animal o humano que está siendo buscada por el investigador, veterinario, doctor médico u otro médico clínico.

Los compuestos de la invención se administran en

cantidades terapéuticas efectivas para tratar una enfermedad por ejemplo tal como artritis reumatoide. Una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto es aquella cantidad la cual resulta en la inhibición de uno o más de los procesos mediados por el enlace de una quimiocina a un receptor tal como CRR2 en un sujeto con una enfermedad asociada con reclutamiento y/o activación de leucocitos anormal. Los ejemplos típicos de tales procesos incluyen migración de leucocitos, activación de integrina, incremento temporal en la concentración de calcio libre intracelular $[Ca^{2+}]i$ y liberación de gránulos de mediadores proinflamatorios. Alternativamente, una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto es la cantidad requerida para lograr un efecto terapéutico y/o profiláctivo deseado, tal como una cantidad la cual resulta en la prevención de o una enfermedad en los síntomas asociados con una enfermedad asociada con reclutamiento y/o activación de leucocitos anormal.

Las condiciones o enfermedades adicionales de humanos u otras especies las cuales se pueden tratar con los inhibidores o moduladores de función de receptor de quimiocina de la invención, incluyen, pero no se limitan a: enfermedades y condiciones inflamatorias o alérgicas, incluyendo enfermedades alérgicas respiratorias tal como asma, rinitis alérgica, enfermedades de hipersensibilidad de pulmón, hipersensibilidad a neumonitis, celulitis eosinófila

(por ejemplo, síndrome de Well), neumonías eosinófilas (por ejemplo, síndrome de Loeffler, neumonía eosinófila crónica), fascitis eosinófila (por ejemplo, síndrome de Shulman), hipersensibilidad de tipo retardada, enfermedades de pulmón intersticial (EPI) (por ejemplo, fibrosis pulmonar idiopática, o EPI asociada con artritis reumatoide, lupus eritematoso sistémico, espondilitis anquilosante, esclerosis sistémica, síndrome de Sjogren, polimiositis o dematomiositis); anafilaxis sistémica o respuestas a hipersensibilidad, alergias a fármacos (por ejemplo, a penicilina, cefalosporinas), síndrome de eosinofilia-mialgia debido a la ingestión de triptofano contaminado, alergias a picaduras de insectos; enfermedades autoinmunes, tal como artritis reumatoide, artritis psoriática, esclerosis múltiple, lupus eritematoso sistémico, miastenia grave, diabetes juvenil; glomerulonefritis, tiroiditis autoinmune, enfermedad de Behcet; rechazo de injerto (por ejemplo, en transplante), incluyendo rechazo de aloinjerto o enfermedad de injerto contra hospedador; enfermedades inflamatorias de intestino, tal como enfermedad de Crohn y colitis ulcerativa; espondiloartropatías; escleroderma; psoriasis (incluyendo psoriasis mediada por célula T) y dermatosis inflamatorias tales como dermatitis, eczema, dermatitis atópica, dermatitis por contacto alérgica, urticaria; vasculitis (por ejemplo, vasculitis necrótica, cutánea, y por hipersensibilidad),

miositis eosinófila, fascitis eosinófila; cánceres con infiltración de leucocitos de la piel u órganos. Otras enfermedades o condiciones en las cuales las respuestas inflamatorias indeseables serán inhibidas se pueden tratar, incluyendo, pero no limitadas a, lesión por reperfusión, ateroesclerosis, restenosis, ciertas malignidades hematológicas, toxicidad inducida por citocina (por ejemplo, choque séptico, choque endotóxico), polimiositis, dermatomiositis.

Los compuestos representados en la fórmula I, II o III de la invención se pueden administrar en tales formas de dosificación orales como tabletas, cápsulas (cada una de las cuales incluye formulaciones de liberación sostenida o liberación sincronizada), píldoras, polvos, gránulos, elíxiris, tinturas, suspensiones, jarabes, y emulsiones. También se pueden administrar en forma intravenosa (bolo o infusión), intraperitoneal, subcutánea, o intramuscular, todas usando formas de dosificación bien conocidas por aquellos de experiencia ordinaria en las técnicas farmacéuticas. Se pueden administrar solos, pero generalmente serán administrados con un portador farmacéutico seleccionado en la base de la ruta de administración elegida y práctica farmacéutica estándar.

El régimen de dosificación para los compuestos de la presente invención, desde luego, variará dependiendo de

los factores conocidos, tales como las características farmacodinámicas del agente particular y su modo y ruta de administración; la estabilidad metabólica, velocidad de excreción, combinación de fármaco, y longitud de acción de este compuesto, las especies, edad, sexo, salud, condición médica, y peso del receptor; la naturaleza y grado de los síntomas; el tipo de tratamiento concurrente; la frecuencia de tratamiento; la ruta de administración específica, la función renal y hepática del paciente, y el efecto deseado. Un médico o veterinario puede determinar y prescribir la cantidad efectiva del fármaco requerida para prevenir, contener, o detener el progreso del trastorno específico para el cual el tratamiento es necesario.

Generalmente, la dosificación oral diaria de cada ingrediente activo, cuando se usa para los efectos indicados, variará entre aproximadamente 0.0001 a 1000 mg/kg de peso corporal, preferiblemente entre aproximadamente 0.001 a 100 mg7kg de peso corporal por día, y muy preferiblemente entre aproximadamente 0.1 a 20 mg/kg/día. Para uso intravenoso, las dosis más preferidas variarán de aproximadamente 0.1 a aproximadamente 10 mg/kg/minuto durante una infusión de velocidad constante. Para administración oral, las composiciones preferiblemente se proporcionan en la forma de tabletas que contienen 1.0 a 1000 miligramos del ingrediente activo, particularmente 1.0, 5.0, 10.0, 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, 800.0, 900.0, y 1000.0 miligramos del ingrediente activo para el ajuste sintomático de la dosificación al paciente a ser tratado. Los compuestos se pueden administrar en un régimen de 1 a 4 veces por día, preferiblemente una vez o dos veces por día.

Los compuestos de la invención actual también se pueden administrar en forma intranasal vía uso tópico de vehículos intranasales adecuados, o vía rutas transdérmicas, usando parches de piel transdérmicos. Cuando se administran en la forma de un sistema de suministro transdérmico, la administración de dosificación, desde luego, será continua antes que intermitente en todo el régimen de dosificación-

Los compuestos de la invención típicamente se administran en mezcla con diluyentes, excipientes, o vehículos (colectivamente referidos en la presente como vehículos farmacéuticos) farmacéuticos adecuados seleccionados de manera adecuada con respecto a la forma de administración propuesta, es decir, tabletas, cápsulas, elíxiris, jarabes orales y similares, y consistentes con las prácticas farmacéuticas convencionales.

Por ejemplo, para la administración oral en la forma de una tableta o cápsula, el componente de fármaco activo se puede combinar con un vehículo inerte, farmacéuticamente aceptable, no tóxico, oral tal como

lactosa, almidón, sucrosa, glucosa, metil celulosa, estearato de magnesio, fosfato de dicalcio, sulfato de calcio, manitol, sorbitol y similares. Para la administración oral en forma líquida, los componentes de fármaco oral se pueden combinar con cualquier vehículo inerte farmacéuticamente aceptable, no tóxico, oral tal como etanol, glicerol, agua, y similares. adicionalmente, cuando se desee o sea necesario, los aglutinantes, lubricantes, agentes desintegrantes, y agentes colorantes adecuados también se pueden incorporan en la mezcla. Los aglutinantes adecuados incluyen almidón, gelatina, azúcares naturales tal como glucosa o β-lactosa, edulcorantes de maíz, gomas naturales y sintéticas tal como acacia, tragacanto, o alginato de sodio, carboximetilcelulosa, polietilenglicol, ceras, y similares. Los lubricantes usados en estas formas de dosificación incluyen oleato de sodio, estearato de sodio, estearato de magnesio, benzoato de sodio, acetato de sodio, cloruro de sodio, y similares. Los desintegradores incluyen, sin limitación, almidón, metil celulosa, agar, bentonita, goma de xantano, y similares.

Los compuestos de la presente invención también se pueden proporcionar a un paciente en la forma de sistemas de suministro de liposomas, tales como vesículas unilamelares pequeñas, vesículas unilamelares grandes, y vesículas multilamelares. Los liposomas se pueden formar de una

variedad de fosfolípidos, tal como colesterol, estearilamina, o fosfatidilcolinas.

Los compuestos de la presente invención también se pueden acoplar con polímeros solubles como vehículos de fármacos considerables como objetivo. Tales polímeros pueden incluir polivinilpirrolidona, copolímero de pirano, polihidroxipropilmetacrilamida-fenol, polihidroxietilaspartamidafenol, o poli-etilenóxido-polilisina sustituida con residuos de palmitoilo. Además, los compuestos de la presente invención se pueden acoplar a una clase de polímeros biodegradables útiles en lograr liberación controlada de un fármaco, por ejemplo, ácido poliláctico, ácido poliglicólico, copolímeros de ácidos poliláctico y poliglicólico, poliepsilon caprolactona, ácido polihidroxi butírico, poliortoésteres, poliacetales, polidihidropiranos, y copolímeros de bloque reticulados o anfifáticos de hidrogeles.

Las formas de dosificación para los compuestos de la invención adecuados para la administración pueden contener de aproximadamente 0.1 miligramo a aproximadamente 100 miligramos de ingrediente activo por unidad de dosificación. En estas composiciones farmacéuticas el ingrediente activo ordinariamente estará presente en una cantidad de aproximadamente 0.5-95% en peso basado en el peso total de la composición.

Las cápsulas de gelatina también se pueden usar como formas de dosificación y pueden contener el ingrediente activo y vehículos en polvo, tal como lactosa, almidón, derivados de celulosa, estearato de magnesio, ácido estearico, y similares. Los diluyentes similares se pueden usar para hacer tabletas comprimidas. Tanto las tabletas como cápsulas se pueden manufacturar como productos de liberación sostenida para proporcionar liberación continúa de medicación durante un período de horas. Las tabletas comprimidas pueden ser revestidas con azúcar o revestidas con película para enmascarar cualquier sabor no agradable y proteger la tableta de la atmósfera, o son revestidas entéricas para la desintegración selectiva en el tracto gastrointestinal.

Cuando se usan formas de dosificación líquidas para administración oral las mismas pueden contener colorante y saborizante para incrementar la aceptación del paciente.

Generalmente, agua, un aceite adecuado, solución salina, dextrosa acuosa (glucosa), y soluciones de azúcar relacionadas y glicoles tales como propilenglicoles o polietilenglicoles son vehículos adecuados para soluciones parenterales. Las soluciones para administración parenteral preferiblemente contienen una sal soluble en agua del ingrediente activo, agentes estabilizadores adecuados, y si es necesario, sustancias amortiguadoras. Los agentes antioxidantes tal como bisulfito de sodio, sulfito de sodio,

o ácido ascórbico, ya sea solos o combinados, son agentes estabilizadores adecuados. Además se usan ácido cítrico y sus sales y EDTA de sodio. Además, las soluciones parenterales pueden contener conservadores, tal como cloruro de benzalconio, metil- o propil-parabeno, y clorobutanol. Los vehículos farmacéuticos adecuados se describen en Remington's Pharmaceutical Sciences, Mack Publishing Company, un texto de referencia estándar en el campo de farmacología.

Las composiciones farmacéuticas de la invención también pueden estar en la forma de emulsiones aceite en agua. La fase aceitosa puede ser un aceite vegetal, por ejemplo aceite de olivo o aceite de cacahuate, o un aceite mineral, por ejemplo parafina líquida o mezclas de estos. Los agentes emulsificantes adecuados pueden ser gomas que se presentan naturalmente, por ejemplo goma de acacia o goma de tragacanto, fosfátidos que se presentan naturalmente, por ejemplo soya, lecitina, y ésteres o ésteres parciales derivados de ácidos grasos y anhídridos de hexitol, por ejemplo monooleato de sorbitan, y productos de condensación de los ésteres parciales con óxido de etileno, por ejemplo monooleato de polioxietilen sorbitan. Las emulsiones también pueden contener agentes edulcorantes y saborizantes.

Los compuestos de la presente invención también se pueden administrar en la forma de supositorios para administración rectal del fármaco. Estas composiciones se

pueden preparar mezclando el fármaco con un excipiente no irritante adecuado el cual es sólido a temperaturas ordinarias pero líquido a la temperatura rectal y por lo tanto se fundirá en el recto para liberar el fármaco. Tales materiales son manteca de cocoa y polietilenglicoles.

Para uso tópico, se emplean cremas, unguéntos, jaleas, soluciones o suspensiones, etc., que contienen los compuestos de la presente invención. Como se usa en la presente, la aplicación tópica también se entiende que incluye el uso de gárgaras y enjuagues bucales.

Las composiciones farmacéuticas y métodos de la presente invención pueden comprender adicionalmente otros compuestos terapéuticamente activos los cuales usualmente se aplican en el tratamiento de las condiciones patológicas mencionadas anteriormente.

Las formas de dosificación farmacéuticas útiles, representativas para la administración de los compuestos de esta invención se pueden ilustrar como sigue:

Cápsulas

Un gran número de cápsulas unitarias se puede preparar llenando cápsulas de gelatina dura de dos piezas, estándar, 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.

Cápsulas de Gelatina Suave

Una mezcla de ingrediente activo en un aceite digerible tal como aceite de soya, aceite de semilla de algodón o aceite de olivo se puede preparar e inyectar por medio de una bomba de desplazamiento positivo en gelatina para formar cápsulas de gelatina suave que contienen 75 miligramos del ingrediente activo. Las cápsulas se deberán lavar y secar.

Tabletas

Las tabletas se pueden preparar por procedimientos convencionales de modo que la unidad de dosificación es 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. Los revestimientos apropiados bien conocidos por un experto en la técnica se pueden aplicar para incrementar la absorción retardada y aceptabilidad.

Inyectable

Una composición parenteral adecuada para la administración por inyección se puede preparar agitando 1.0% en peso de ingrediente activo en 8% de volumen de propilenglicol y agua. La solución se deberá hacer isotónica

con cloruro de sodio y esterilizar.

Suspensión

Una suspensión acuosa se puede preparar para administración oral de modo que cada 5 ml contienen 75 mg de ingrediente activo finamente dividido, 150 mg de carboximetil celulosa de sodio, 3.75 mg de benzoato de sodio, 0.75 g de solución de sorbitol, U.S.P., y 0.015 ml de vainillina.

Ejemplo 373

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

Un modelo animal de artritis reumatoide se puede inducir en roedores inyectándolos con colágeno tipo II en adyuvantes seleccionados. Tres series de grupos de roedores que consisten de 15 ratones o ratas genéticamente susceptibles por grupo se inyectaron sub-cutáneamente o intra-dérmicamente con colágeno tipo II emulsificado en Adyuvante de Freund Completo en los días 0 y 21. Una serie de roedores adicionalmente recibió solución salina amortiguada de fosfato (PBS) y Tween 0.5% i.p. en la activación inicial, y a diferentes programas de dosificación después. Una segunda serie consistió de grupos de roedores que recibieron dosis diferentes de los antagonistas de CCR2 dadas ya sea intra-

peritonealmente, intravenosamente, sub-cutáneamente, intramuscularmente, oralmente, o vía cualquier otro modo de administración en la activación inicial, y a diferentes programas de dosificación después. Una tercera serie de roedores, que sirvieron como control positivo, consistió de grupos tratados ya sea con IL-10 de ratón i.p., o anticuerpos anti-TNF i.p. en la activación inicial, y a diferentes programas de dosificación después.

Los animales se monitorearon desde las semanas 3 hasta 8 para el desarrollo de hinchamiento de patas o articulaciones, y se graduaron en una escala de severidad de enfermedad estándar. La severidad de enfermedad se confirmó por análisis histológico de las articulaciones.

Todas las publicaciones, patentes, y solicitudes de patente incluyendo todas las técnicas citadas y referencias bibliográficas citadas en la presente se incorporan por este medio para referencia en su totalidad para todos los propósitos.

Mientras que muchas formas de la invención descritas en la presente constituyen las modalidades actualmente preferidas, muchas otras son posibles y los detalles adicionales de las modalidades preferidas y otras modalidades posibles no serán construidas como limitaciones. Se entiende que los términos usados en la presente solamente son descriptivos antes que limitantes y que diversos cambios

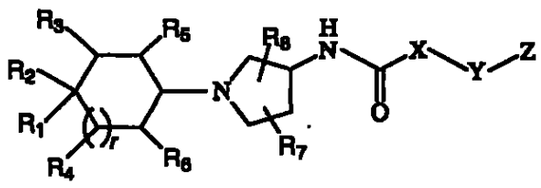
muy equivalentes se pueden hacer sin apartarse del espíritu o alcance de la invención reivindicada.

Se hace constar que con relación a esta fecha, el mejor método conocido por la solicitante para llevar a la práctica la citada invención, es el que resulta claro de la presente descripción de la invención.

REIVINDICACIONES

Habiéndose descrito la invención como antecede, se reclama como propiedad lo contenido en las siguientes reivindicaciones:

1. Compuesto de la fórmula I:



I

sus enantiómeros, diastereómeros, mezclas enantioméricas 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, caracterizado porque:

X se selecciona del grupo que consiste de arilo, arilo mono o poli sustituido, heteroarilo heterociclo, heteroarilo mono o poli sustituido, carbociclo, carbociclo mono o poli sustituido $(CR_9R_{10})n$ en donde n = 0-5;

Y es un enlace, o se selecciona del grupo que consiste de oxígeno, azufre, nitrógeno, enlace amida, enlace tioamida, sulfonamida, cetona, -CHOH-, CHO-alquilo-, oxima o una urea;

Z se selecciona del grupo que consiste de

carbociclo, un arilo, heterociclo o un heteroarilo con sustituyentes R_{11} de 0-3, en donde R_{11} se selecciona independientemente del grupo que consiste de: halógeno, alquilo, alquenilo, alquinilo, alcoxi, alcoxialquilo, alquiltioalquilo, tioalquilo, mono-, di- o trihaloalquilo, mono-, di- o trihaloalcoxi, nitro, amino, amino mono- o di-sustituido, aminoalquilo mono- o di-sustituido, carboxilo, carboxilo esterificado, carboxamido, carboxamido mono- o di-sustituido, carbamato, carbamato mono- o di-sustituido, sulfonamida, sulfonamida mono- o di-sustituida, alquilcarbonilo, alquilsulfonilo cíclico, arilsulfonilo, heteroarilsulfonilo, alquilcarbonilo, alquilcarbonilo cíclico, arilcarbonilo, heteroarilcarbonilo, tiocarboxamido, ciano y arilo R_{11a} o heteroarilo R_{11a} en donde R_{11a} es H, halógeno, OH, amino, amino mono- o di-sustituido, mono-, di- o tri-haloalquilo, alcoxi, mono-, di- o trihaloalcoxi, carboxamida, sulfonamida, carbamato, urea o ciano;

R_1 se selecciona independientemente del grupo que consiste de: un carbociclo, heterociclo, arilo, heteroarilo, arilalquilo, heteroarilalquilo, arilalquenilo, heteroarilalquenilo, arilalquinilo, hetero-arilalquinilo, arilaminocarbonilo, heteroarilaminocarbonilo, arilcarboxamido, heteroaril-carboxamido, arilureido, heteroarilureido, ariloxi, heteroariloxi, arilalcoxi, heteroarilalcoxi, arilamino o heteroarilamino y en donde

dicho grupos carbociclo, heterociclo, arilo, arilalquilo, heteroarilo o heteroarilalquilo pueden ser sustituidos con sustituyentes R_{1a} de 0-3, en donde R_{1a} se selecciona independientemente del grupo que consiste de: halógeno, alquilo, alquenilo, alquinilo, alcoxi, alcoxialquilo, alquiltioalquilo, hidroxialquilo, mono-, di o tri-haloalquilo, mono-, di- o trihalo-alcoxi, nitro, amino, amino mono- o di-sustituido, aminoalquilo mono- o di-sustituido, aminocarbonilo, aminocarbonilo mono- o di-sustituido, aminocarbonilo cíclico, aminosulfonilo, aminosulfonilo mono- o di-sustituido, alquilcarbonilo, alquilcarbonilo cíclico, arilcarbonilo, hetero-arilcarbonilo, alquilsulfonilo, alquilsulfonilo cíclico, arilsulfonilo, heteroarilsulfonilo, ácido carboxílico, ácido carboxílico esterificado, alquilcarbonilamino, alquilcarbonilamino cíclico, aril-carbonilamino, heteroarilcarbonilamino, ciano, arilalquilo, heteroarilalquilo, ariloxialquilo, heteroariloxialquilo, ariltioalquilo, heteroariltioalquilo, carbamato, carbamato mono- o di-sustituido, arilo R_{1b} o heteroarilo R_{1b} en 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, sulfanamida, carbamato, urea o ciano;

R_2 se selecciona independientemente del grupo que

consiste de: H, amino, amino mono- o di-sustituido, carboxilo, carboxilo esterificado, carboxamida, carboxamida N-monosustituida y carboxamida N,N-disustituida, ciano, alquilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, cicloalquenilo, alcoxi, tioalquilo, mono-, di- o trihaloalquilo, halógeno, arilo o heteroarilo;

opcionalmente R_1 y R_2 puede ser enlazado a cada otro para formar un espirociclo;

R_3, R_4, R_5 y R_6 se seleccionan independientemente del grupo que consiste de: H, amino, OH, alquilo, haloalquilo, dihaloalquilo, trihaloalquilo, alquenilo, alquinilo, arilo, heteroarilo, arilalquilo, heteroarilalquilo, alcoxi y tioalquilo,

opcionalmente R_1 y R_3 pueden ser ciclizados para formar un carbociclo o heterociclo que tienen sustituyentes R_a de 0-3, en donde R_a se selecciona del grupo que consiste de halógeno, alquilo, alcoxi, tioalquilo, mono-, di- o trihaloalquilo, mono-, di- o trihaloalcoxi, nitro, amino, carboxilo, carboxilo esterificado, carboxamido, tiocarboxamido, ciano, arilo mono, disustituido o polisustituido y heterociclo opcionalmente que contiene R_b de 0-3 en donde R_b se selecciona del grupo que consiste de 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 R_4 ó R_5 y R_6 se ciclizan para formar un sistema bicíclico puenteado que tiene un puente de etileno;

opcionalmente R_3 y R_6 son ciclizados para formar un sistema bicíclico puenteado que tiene un grupo metileno o un grupo etileno o un heteroátomo seleccionado del grupo que consiste de N, O y S;

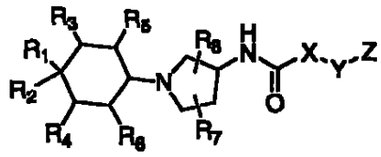
R_7 y R_8 son seleccionado independientemente del grupo que consiste de hidrógeno, alquilo C_1-C_8, opcionalmente alquilo C_1-C_8 puede ser interrumpido por oxígeno o azufre; alcoxi, mono-, di- o trihaloalquilo, mono-, di- o trihaloalcoxi, alcoxialquilo, ariloxi, heteroariloxi, arilalcoxi, heteroarilalcoxi, ariloxialquilo, heteroariloxialquilo, arilalcoxialquilo o heteroarilalcoxialquilo;

opcionalmente R_7 y R_8 pueden ser ciclizados para formar un espirocarbociclo o espiroheterociclo;

R_9 y R_{10} se seleccionan independientemente del grupo que consiste de H, OH, amino, alcoxi, amino mono- o disustituido, alquilo, alquenilo, alquinilo, arilo, arilalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo un carbociclo, o un heterociclo;

opcionalmente R_9 y R_{10} pueden ser ciclizados para formar un carbociclo o heterociclo; y $r = 0$-3.

2. Compuesto de la fórmula II



II

sus enantiómeros, diastereómeros, mezclas enantioméricas 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, caracterizado porque:

X se selecciona del grupo que consiste de arilo, arilo mono o poli sustituido, heteroarilo heterociclo, heteroarilo mono o poli sustituido, carbociclo, carbociclo mono o poli sustituido $(CR_9R_{10})n$ en donde n = 0-5;

Y es un enlace, o se selecciona del grupo que consiste de oxígeno, azufre, nitrógeno, enlace amida, , sulfonamida, cetona, -CHOH-, CHO-alquilo-, oxima o una urea;

Z se selecciona del grupo que consiste de carbociclo, un arilo, heterociclo o un heteroarilo con sustituyentes R_{11} de 0-3, en donde R_{11} se selecciona independientemente del grupo que consiste de: halógeno, alquilo, alquenilo, alquinilo, alcoxi, alcoxialquilo, alquiltioalquilo, tioalquilo, mono-, di- o trihaloalquilo, mono-, di- o trihaloalcoxi, nitro, amino, amino mono- o di-

sustituido, aminoalquilo mono- o di-sustituido, carboxilo, carboxilo esterificado, carboxamido, carboxamido mono- o di-sustituido, carbamato, carbamato mono- o di-sustituido sulfonamida, sulfonamida mono- o di-sustituida, alquilcarbonilo, alquilsulfonilo cíclico, arilsulfonilo, heteroarilsulfonilo, alquilcarbonilo, alquilcarbonilo cíclico, arilcarbonilo, heteroarilcarbonilo, tiocarboxamido, ciano y arilo R_{11a} o heteroarilo R_{11a} en donde R_{11a} es H, halógeno, OH, amino, amino mono- o di-sustituido, mono-, di- o tri-haloalquilo, alcoxi, mono-, di- o trihaloalcoxi, carboxamida, sulfonamida, carbamato, urea o ciano;

R_1 se selecciona independientemente del grupo que consiste de: H, alquilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, cicloalquenilo, alcoxi, tioalquilo, trihaloalquilo, halógeno, un carbociclo, heterociclo, arilo, heteroarilo, arilalquilo, heteroarilalquilo, arilalquenilo, heteroarilalquenilo, arilalquinilo, hetero-arilalquinilo, arilaminocarbonilo, heteroarilaminocarbonilo, arilcarboxamido, heteroaril-carboxamido, arilureido, heteroarilureido, ariloxi, heteroariloxi, arilalcoxi, heteroarilalcoxi, arilamino o heteroarilamino y en donde dicho grupos carbociclo, heterociclo, arilo, arilalquilo, heteroarilo o heteroarilalquilo pueden ser sustituidos con sustituyentes R_{1a} de 0-3, en donde R_{1a} se selecciona independientemente del grupo que consiste de: halógeno, alquilo, alquenilo,

alquinilo, alcoxi, alcoxialquilo, alquiltioalquilo, hidroxialquilo, mono-, di o tri-haloalquilo, mono-, di- o trihalo-alcoxi, nitro, amino, amino mono- o di-sustituido, aminoalquilo mono- o di-sustituido, aminocarbonilo, aminocarbonilo mono- o di-sustituido, aminocarbonilo cíclico, aminosulfonilo, aminosulfonilo mono- o di-sustituido, alquilcarbonilo, alquilcarbonilo cíclico, arilcarbonilo, heteroarilcarbonilo, alquilsulfonilo, alquilsulfonilo cíclico, arilsulfonilo, heteroarilsulfonilo, ácido carboxílico, ácido carboxílico esterificado, alquilcarbonilamino, alquilcarbonilamino cíclico, aril-carbonilamino, heteroarilcarbonilamino, ciano, arilalquilo, heteroarilalquilo, ariloxialquilo, heteroariloxialquilo, ariltioalquilo, heteroariltioalquilo, carbamato, carbamato mono- o di-sustituido, arilo R_{1b} o heteroarilo R_{1b} en 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, sulfanamida, carbamato, urea o ciano;

R_2 se selecciona independientemente del grupo que consiste de: H, amino, amino mono- o di-sustituido, OH, carboxilo, carboxilo esterificado, carboxamida, carboxamida N-monosustituida y carboxamida N,N-disustituida, ciano, alquilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, cicloalquenilo, alcoxi, tioalquilo, mono-, di- o trihaloalquilo, halógeno,

arilo o heteroarilo;

opcionalmente R_1 y R_2 puede ser enlazado a cada otro para formar un espirociclo;

R_3, R_4, R_5 y R_6 se seleccionan independientemente del grupo que consiste de: H, amino, OH, alquilo, haloalquilo, dihaloalquilo, trihaloalquilo, alquenilo, alquinilo, arilo, heteroarilo, arilalquilo, heteroarilalquilo, alcoxi y tioalquilo,

opcionalmente R_1 y R_3 pueden ser ciclizados para formar un carbociclo o heterociclo que tienen sustituyentes R_a de 0-3, en donde R_a se selecciona del grupo que consiste de halógeno, alquilo, alcoxi, tioalquilo, mono-, di- o trihaloalquilo, mono-, di- o trihaloalcoxi, nitro, amino, carboxilo, carboxilo esterificado, carboxamido, tiocarboxamido, ciano, arilo mono, disustituido o polisustituido y heterociclo opcionalmente que contiene R_b de 0-3 en donde R_b se selecciona del grupo que consiste de 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 R_4 ó R_5 y R_6 se ciclizan para formar un sistema bicíclico puenteado que tiene un puente de etileno;

opcionalmente R_3 y R_6 son ciclizados para formar un

sistema bicíclico puenteado que tiene un grupo metileno o un grupo etileno o un heteroátomo seleccionado del grupo que consiste de N, O y S;

R_7 y R_8 son seleccionado independientemente del grupo que consiste de hidrógeno, alquilo C_1-C_8, opcionalmente alquilo C_1-C_8 puede ser interrumpido por oxígeno o azufre; alcoxi, mono-, di- o trihaloalquilo, mono-, di- o trihaloalcoxi, alcoxialquilo, ariloxi, heteroariloxi, arilalcoxi, heteroarilalcoxi, ariloxialquilo, heteroariloxialquilo, arilalcoxialquilo o heteroarilalcoxialquilo;

opcionalmente R_7 y R_8 pueden ser ciclizados para formar un espirocarbociclo o espiroheterociclo;

R_9 y R_{10} se seleccionan independientemente del grupo que consiste de H, OH, amino, alcoxi, amino mono- o disustituido, alquilo, alquenilo, alquinilo, arilo, arilalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo un carbociclo, o un heterociclo; y

opcionalmente R_9 y R_{10} pueden ser ciclizados para formar un carbociclo o heterociclo.

3. Compuesto de conformidad con la reivindicación 2, caracterizado porque R_2 OH, R_3, R_4, R_5, R_6, R_7 y R_8 son hidrógeno, R_1 se selecciona del groupo que consiste de fenilo, 4-metilfenilo, 3-metil-fenilo, 2-metilfenilo, 4-bromofenilo, 3-bromofenilo, 4-clorofenilo, 3-cloro-fenilo, 4-trifluorometilfenilo, 3-trifluorometilfenilo, 2-

trifluorometilfenilo, 2-metoxi-fenilo, 2-metoxi-5-piridilo, 2-etoxi-5-piridilo, 3,4-metilene-dioxifenilo, 4-fluorofenilo, 3-trifluorometil-1H-pirazol-1-ilo, 3-fluorofenilo, 4-metoxifenilo, 3-metoxifenilo, quinolin-4-ilo, 3-metil-1H-pirazol-1-ilo, 3,5-dimetil-1H-pirazol-1-ilo, 4-trifluorometilfenil, 3-trifluorometilfenil, 3,4-metilene-dioxifenilo, 4-cianofenilo, 4-(metilaminocarbonil)fenilo, piridin-2-ilo, piridin-3-ilo, piridin-4-ilo, 4-metilpiridin-2-ilo, 5-metil-piridin-2-ilo, 6-metilpiridin-2-ilo, 6-metoxipiridin-2-ilo, 6-metoxipiridin-3-ilo, 6-metilpiridin-3-ilo, 6-etilpiridin-3-ilo, 6-isopropilpiridin-3-ilo, 6-ciclopropilpiridin-3-ilo, 1-oxido-piridin-3-ilo, 1-oxidopiridin-2-ilo, quinolin-4-ilo, 3-cianofenilo, 3-(metilaminocarbonil)-fenilo, 1-oxidopiridin-4-ilo, 4-(morfolin-4-ilcarbonil)-fenilo, 5-(morfolin-4-ilcarbonil)piridin-2-ilo, 6-(morfolin-4-ilcarbonil)piridin-3-ilo, 4-(4-metilpiperazin-1-il-carbonil)fenilo, 6-(azetin-1-il)piridin-3-ilo, 5-cianopiridin-2-ilo, 6-cianopiridin-3-ilo, 5-(metoxi-metil)piridin-2-ilo, 5-(1-hidroxi-1-metiletil)piridin-2-ilo, 4-(etilaminocarbonil)fenilo, 4-(isopropil-aminocarbonil)fenilo, 4-(terc-butilamino-carbonil)fenilo, 4-(dimetilaminocarbonil)fenilo, 4-[(azetidin-1-il)carbonil]fenilo, 4-[(pirrolidin-1-il)carbonil]fenilo, 4-[(morfolin-4-il)carbonil]fenilo, 4-(dimetil-aminocarbonil)-2-metilfenilo, 2-metil-4-

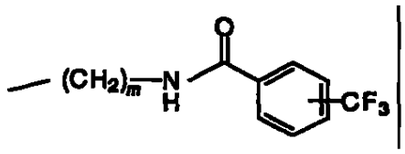
(metilamino-carbonil)-fenilo, 3-metil-4-(metilaminocarbonil)fenilo, 4-(dimetilaminocarbonil)-3-metilfenilo, 3-metil-4-(pirrolidin-1-ilcarbonil)fenilo, 4-(dimetilaminocarbonil)-3-fluorofenilo, 4-[(2,2,2-trifluoroetil)aminocarbonil]fenilo, 3-fluoro-4-metilaminocarbonil-fenilo, 4-etil-aminocarbonil-3-fluorofenilo, 3-metilaminocarbonilfenilo, 3-dimetil-aminocarbonilfenilo, 5-dimetilaminocarbonil-2-metoxifenilo, 2-metoxi-5-metil-aminocarbonilfenilo, 3-(metilaminocarbonilamino)fenilo, 6-(morfolin-4-il)-piridin-3-ilo, 6-dimetilaminopiridin-3-ilo, 6-isopropilaminopirid-3-ilo, 6-(pirrolidin-1-il)piridin-3-ilo, 6-ciclopropilaminopiridin-3-ilo, 6-etoxipiridin-3-ilo, 6-(2-fluoroetoxi)piridin-3-il, 6-(2,2-difluoroetoxi)piridin-3-ilo, 6-(2,2,2-trifluoroetoxi)-piridin-3-ilo, 4-yodofenilo, 5-(pirrolidin-1-ilcarbonil)-2-piridilo, 5-(morfolin-4-il-carbonil)-2-piridilo, 5-dimetilaminocarbonil-2-piridilo, 4-metilaminocarbonil-aminofenilo, 6-(1-hidroxi-1-metiletil)piridin-3-ilo, 4-(1-hidroxi-1-metiletil)-fenilo, 4-(metoximetil)fenilo, 3-fluoro-4-(metoximetil)fenilo, 4-(dimetil-amino)fenilo, 4-(dimetilamino)-3-fluorofenilo, 1H-indazol-5-ilo, 1-metil-1H-indazol-5-ilo, 2-metil-1H-indazol-5-il, 1,3-tiazol-2-ilo, 5-etil-1,3-tiazol-2-ilo, 5-(metil-aminocarbonil)-1,3-tiazol-2-ilo, 1,3-tiazol-5-ilo, 2-(metoxicarbonilamino)-1,3-tiazol-5-ilo, 2-isopropil-1,3-

tiazol-5-ilo, 5-(piridin-3-il)-1,3-tiazol-2-ilo, 5-(morfolin-4-ilcarbonil)-1,3-tiazol-2-ilo, 5-aminocarbonil-1,3-tiazol-2-il, 5-dimetilaminocarbonil-1,3-tiazol-2-ilo, 5-(pirrolidin-1-ilcarbonil)-1,3-tiazol-2-ilo, 5-alil-1,3-tiazol-2-ilo, 5-propil-1,3-tiazol-2-ilo, 5-etilaminocarbonil-1,3-tiazol-2-ilo, 5-fenil-1,3-tiazol-2-il, 5-metil-1,3-tiazol-2-ilo, 5-hidroximetil-1,3-tiazol-2-ilo, 5-(1-hidroxi-1-metiletil)-1,3-tiazol-2-ilo, 5-metoxi-metil-1,3-tiazol-2-ilo, 5-(2-piridil)-1,3-tiazol-2-ilo, 2-(pirrolidin-1-il)-1,3-tiazol-4-ilo, 2-(morfolin-4-il)-1,3-tiazol-4-ilo, 2-metil-1,3-tiazol-5-il, 2-(1-hidroxi-ilmetiletil)-1,3-tiazol-5-ilo, 2-(pirrolidin-1-il)-1,3-tiazol-5-ilo, 2-etoxi-1,3-tiazol-5-ilo, 2-etil-1,3-tiazol-5-il, 2-(pirrolidin-1-ilmetil)-1,3-tiazol-5-ilo, 2-(morfolin-4-il)-1,3-tiazol-5-ilo, 2-metoxi-metil-1,3-tiazol-5-ilo, 2-isobutil-1,3-tiazol-5-ilo, 2-etilaminocarbonil-1,3-tiazol-5-ilo, 2-(pirrolidin-1-ilcarbonil)-1,3-tiazol-5-ilo, 2-(morfolin-4-ilcarbonil)-1,3-tiazol-5-ilo, 2-(3-piridil)-1,3-tiazol-5-ilo, 2-(2-piridil)-1,3-tiazol-5-ilo, 4-metil-1,3-tiazol-2-ilo, 1,3-benzo-tiazol-2-ilo, pirimidin-5-ilo, pirimidin-4-ilo, pirimidin-2-ilo, piridazin-3-ilo, pirazin-2-ilo, 2-metoxipirimidin-5-ilo, 2-etoxipirimidin-5-ilo, 2-(2-fluoroetoxi)pirimidin-5-ilo, 2-metilpirimidin-5-ilo, 2-etilpirimidin-5-ilo, 2-isopropilpirimidin-5-ilo, 2-ciclopropilpirimidin-5-ilo, pirimidin-4-ilo, 4-(pirimidin-5-il)fenilo, 4-(1,3-oxazol-2-il)fenilo, 4-(1H-imidazol-1-

il)fenilo, 4-(morfolin-4-il)fenilo, 5-(pirazin-2-il)piridin-2-ilo, 4-(1-metil-1H-imidazol-5-il)fenilo, 4-(4,6-dimetilpirimidin-5-il)fenilo, 6-bromopiridin-3-ilo, 5-bromopiridin-2-ilo, 4'-(metilsulfonil)bifenil-4-ilo, 3'-(metilsulfonil)bifenil-4-ilo, 3'-(metoxi-carbonil)-bifenil-4-ilo, 4-(2,3-dihodro-1,4-benzodioxin-6-il)fenilo, 4'-(dimetil-amino)-bifenil-4-iol, 4-(piridin-3-il)fenilo, 4-(1H-pirazol-4-il)fenilo, 4-(3,3'-bipiridin-6-ilo, 4-(3,4'-bipiridin-6-ilo, 5-(3-acetilfenil)piridin-2-ilo, 5-[3-(dimetil-amino)fenil]piridin-2-ilo, 5-[3-(trifluorometil)fenil]piridin-2-ilo, 5-[4-(metil-sulfonil)fenil] piridin-2-ilo, 5-(4-metoxi-fenil)piridin-2-ilo, 5-(3-metoxi-fenil)-piridin-2-ilo, 5-[3-(aminocarbonil)-fenil]piridin-2-ilo, 5-(4-fluoro-fenil)piridin-2-ilo, 5-(3,4-difluorofenil)piridin-2-ilo, 5-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)piridin-2-ilo, 5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)piridin-2-ilo, 5-(1H-pirazol-4-il)piridin-2-ilo, 5-(1-benzofuran-2-il)piridin-2-ilo, 5-(1,3-benzodioxol-5-il)piridin-2-ilo, 5-(2-formil-fenil)piridin-2-ilo, 4-(2'-formilbifenil-4-ilo, 5-(1,3-oxazol-2-il)piridin-2-ilo, 6-(1,3-oxazol-2-il)piridin-3-ilo, 4-(1,3-tiazol-2-il)fenilo, 5-(1,3-tiazol-2-il)piridin-2-ilo, 6-(1,3-tiazol-2-il)piridin-3-ilo, 6-(1H-imidazol-1-il)piridin-3-ilo], 5-(1H-imidazol-1-il)piridin-2-ilo, 6-fenilpiridin-3-ilo, 5-(pirimidin-5-il)piridin-2-ilo, 5-(pirimidin-2-il)piridin-2-ilo, 5-(3-

aminocarbonilfenil)piridin-2-ilo, 4-(1-metil-1H-imidazol-4-il)fenilo, 4-(1H-imidazol-4-il)fenilo], 5-[2-(hidroximetil)fenil]piridin-2-ilo, 2'-(hidroximetil)bifenil-4-ilo, 5-{2-[(dimetilamino)metil]fenil}piridin-2-ilo, 2'-[(dimetilamino)metil]bifenil-4-ilo, 5-fluorometilpirazin-2-ilo, 5-difluoro-metil-pirazin-2-ilo, 5-metilpirazin-2-ilo, 2-metilpirimidin-5-ilo, 2-fluorometil-pirimidin-5-ilo, 2-difluorometilpirimidin-5-ilo, 2-trifluorometilpirimidin-5-ilo, 2-ciclopropilpirimidin-5-ilo, isotiazol-5-ilo, 3-metilisotiazol-5-ilo, 3-fluorometil-isotiazol-5-ilo, 4-(dimetilamino-carbonil)fenilo, 4-(metilaminocarbonil)fenilo, 4-(morfolin-4-ilcarbonil)fenilo, 4-(piperidin-1-ilcarbonil)fenilo, 3-fluoro-4-(pirrolidin-1-ilcarbonil)fenilo, 5-(pirrolidin-1-il-carbonil)piridin-2-ilo, 5-(dimetil-aminocarbonil)piridin-2-ilo, 5-(morfolin-4-il-carbonil)-piridin-2-ilo, quinolin-4-ilo, 6-metoxipiridin-3-ilo, 6-(morfolin-4-il)piridin-3-ilo, 4-(dimetil-aminometil)fenilo, 5-(dimetilaminometil)piridin-2-ilo, 5-(dimetil-aminocarbonil)-piridin-2-ilo, 4-[hidroxi(piridin-3-il)metil]fenilo, 6-[(hidroxi-(piridin-3-il)metil]piridin-3-ilo, 6-(dimetilaminocarbonil)piridin-3-ilo, 4-(4-hidroxipiperidin-1-ilcarbonil)fenilo, 4-(4-metoxipiperidin-1-ilcarbonil)fenilo, 5-(4-metoxipiperidin-1-ilcarbonil)-piridin-2-ilo, 6-(4-metoxipiperidin-1-ilcarbonil)piridin-3-ilo, fenoxi, benciloxi, 2-tienilo, 2-isopropil-1,3-tiazol-5-

ilo, 4-(pirimidin-2-il)fenilo, 4-(pirimidin-4-il)fenilo, y 5-(metoximetil)piridin-2-ilo y X-Y-Z es



en donde *m* = *1*.

4. Compuesto de conformidad con la reivindicación 2, caracterizado porque R_2 es H, R_3, R_4, R_5, R_6, R_7 y R_8 son hidrógeno, R_1 se selecciona del grupo que consiste de fenilo, piridin-2-ilo, 4-metilfenilo, 3-metil-fenilo, 2-metilfenilo, 4-bromofenilo, 3-bromofenilo, 4-clorofenilo, 3-cloro-fenilo, 4-trifluorometilfenilo, 3-trifluorometilfenilo, 2-trifluorometilfenilo, 2-metoxifenilo, 3,4-metilendioxifenilo, 4-fluorofenilo, 3-trifluorometil-1H-pirazol-1-ilo, 3-fluorofenilo, 3-clorofenilo, 4-metoxifenilo, 3-metoxifenilo, piridin-4-ilo, piridin-3-ilo, 6-metilpiridin-2-ilo, 6-metilpiridin-3-ilo, 6-etilopiridin-3-ilo, 6-isopropilopiridin-3-ilo, quinolin-4-ilo, 3-metil-1H-pirazol-1-ilo, 3,5-dimetil-1H-pirazol-1-ilo, 4-cianofenilo, 4-(metilaminocarbonilo)fenilo, 1-oxidopiridin-4-ilo, piridin-2-ilo, 4-metilpiridin-2-ilo, 5-metil-piridin-2-ilo, 6-metoxipiridin-2-ilo, 6-metoxipiridin-3-ilo, 6-metilpiridin-3-ilo, 6-etilpiridin-3-ilo, 6-isopropilpiridin-3-ilo, 6-ciclopropilpiridin-3-ilo, 1-oxidopiridin-3-ilo, 1-

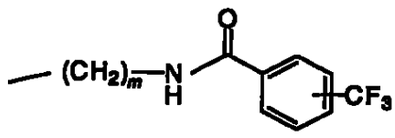
oxidopiridin-2-ilo, 3-cianofenilo, 3-(metilaminocarbonil)-fenilo, 1-oxidopiridin-4-ilo, 4-(morfolin-4-ilcarbonil)-fenilo, 5-(morfolin-4-ilcarbonil)piridin-2-ilo, 6- (morfolin-4-ilcarbonilo) piridin-3-ilo, 4-(4-metilpiperazin-1-ilo-carbonilo)fenilo, 6-(azetin-1-il)piridin-3-ilo, 5-cianopiridin-2-ilo, 6-cianopiridin-3-ilo, 5-(metoxi-metil)piridin-2-ilo, 5-(1-hidroxi-1-metiletilo)piridin-2-ilo, 5-dimetilaminometilo, 4-etilaminocarbonilfenilo, 4-isopropilaminocarbonilfenilo, 4-terc-butilamino-carbonilfenilo, 4-dimetilaminocarbonil-fenilo, 4-(azetidin-1-il)carbonilfenilo, 4-(pirrolidin-1-il)carbonilfenilo, 4-(morfolin-4-il)carbonilfenilo, 4-(dimetil-aminocarbonil)-2-metilfenilo, 2-metil-4-(metilamino-carbonil)fenilo, 3-metil-4-(metilaminocarbonil)fenilo, 4-(dimetilaminocarbonil)-3-metilfenilo, 3-metil-4-(pirrolidin-1-ilcarbonilo)fenilo, 4-(dimetilaminocarbonil)-3-fluorofenilo, 4-[(2,2,2-trifluoroetilo)aminocarbonil]fenilo, 3-fluoro-4-metilaminocarbonil-fenilo, 4-etil-aminocarbonil-3-fluorofenil, 3-metilaminocarbonilfenilo, 3-dimetil-aminocarbonilfenilo, 5-dimetilaminocarbonil-2-metoxifenilo, 2-metoxi-5-metil-aminocarbonilfenilo, 3-(metilaminocarbonilamino)fenilo, 6-(morfolin-4-il)-piridin-3-ilo, 6-dimetilaminopiridin-3-ilo, 6-isopropilaminopirid-3-ilo, 6-(pirrolidin-1-il)piridin-3-ilo, 6-ciclopropilaminopiridin-3-ilo, 6-etoxipiridin-3-ilo, 6-(2-

fluoroetoxo)piridin-3-ilo, 6-(2,2-difluoroetoxi)piridin-3-ilo, 6-(2,2,2-trifluoroetoxi)-piridin-3-ilo, 4-yodofenilo, 5-(pirrolidin-1-ilocarbonil)-2-piridilo, 5-(morfolin-4-ilocarbonil)-2-piridilo, 5-dimetilaminocarbonil-2-piridilo, 4-metilaminocarbonil-aminofenilo, 6-(1-hidroxi-1-metiletil)piridin-3-ilo, 4-(1-hidroxi-1-metiletil)-fenilo, 4-(metoximetil)fenilo, 3-fluoro-4-(metoximetil)fenilo, 4-(dimetil-amino)fenilo, 4-(dimetilamino)-3-fluorofenilo, 1H-indazol-5-ilo, 1-metil-1H-indazol-5-ilo, 2-metil-1H-indazol-5-ilo, 1,3-tiazol-2-ilo, 5-etil-1,3-tiazol-2-ilo, 5-(metil-aminocarbonilo)-1,3-tiazol-2-ilo, 1,3-tiazol-5-ilo, 2-(metoxicarbonilamino)-1,3-tiazol-5-ilo, 2-isopropil-1,3-tiazol-5-ilo, 5-(piridin-3-il)-1,3-tiazol-2-ilo, 5-(morfolin-4-ilcarbonilo)-1,3-tiazol-2-ilo, 5-aminocarbonil-1,3-tiazol-2-ilo, 5-dimetilaminocarbonil-1,3-tiazol-2-ilo, 5-(pirrolidin-1-ilocarbonil)-1,3-tiazol-2-ilo, 5-alilo-1,3-tiazol-2-ilo, 5-propil-1,3-tiazol-2-ilo, 5-etilaminocarbonil-1,3-tiazol-2-ilo, 5-fenil-1,3-tiazol-2-ilo, 5-metil-1,3-tiazol-2-ilo, 5-hidroximetil-1,3-tiazol-2-ilo, 5-(1-hidroxi-1-metiletil)-1,3-tiazol-2-ilo, 5-metoxi-metil-1,3-tiazol-2-ilo, 5-(2-piridilo)-1,3-tiazol-2-ilo, 2-(pirrolidin-1-ilo)-1,3-tiazol-4-ilo, 2-(morfolin-4-ilo)-1,3-tiazol-4-ilo, 2-metil-1,3-tiazol-5-ilo, 2-(1-hidroxi-1-metiletil)-1,3-tiazol-5-ilo, 2-(pirrolidin-1-ilo)-1,3-tiazol-5-ilo, 2-etoxi-1,3-tiazol-5-ilo, 2-etilo-1,3-tiazol-5-ilo, 2-(pirrolidin-1-

ilmetil)-1,3-tiazol-5-ilo, 2-(morfolin-4-il)-1,3-tiazol-5-ilo, 2-metoxi-metil-1,3-tiazol-5-ilo, 2-isobutil-1,3-tiazol-5-ilo, 2-etilaminocarbonil-1,3-tiazol-5-ilo, 2-(pirrolidin-1-ilcarbonil)-1,3-tiazol-5-ilo, 2-(morfolin-4-ilcarbonil)-1,3-tiazol-5-ilo, 2-(3-piridil)-1,3-tiazol-5-ilo, 2-(2-piridil)-1,3-tiazol-5-ilo, 4-metil-1,3-tiazol-2-ilo, 1,3-benzo-tiazol-2-ilo, pirimidin-5-ilo, pirimidin-2-ilo, piridazin-4-ilo, piridazin-3-ilo, pirazin-2-ilo, 2-metilpirimidin-5-ilo, 2-etilpiridin-5-ilo, 2-isopropilopirimidin-5-ilo, 2-ciclopropilpirimidin-5-ilo, 2-metoxipirimidin-5-ilo, 2-etoxipirimidin-5-ilo, 2-(2-fluoroetoxi)pirimidin-5-ilo, pirimidin-4-ilo, 4-(pirimidin-5-ilo)fenilo, 4-(1,3-oxazol-2-il)fenilo, 4-(1H-imidazol-1-il)fenilo, 4-(morfolin-4-il)fenilo, 5-(pirazin-2-il)piridin-2-ilo, 4-(1-metil-1H-imidazol-5-il)fenilo, 4-(4,6-dimetilpirimidin-5-il)fenilo, 6-bromopiridin-3-ilo, 5-bromopiridin-2-ilo, 4'-(metilsulfonil)bifenil-4-ilo, 3'-(metilsulfonil)bifenil-4-ilo, 3'-(metoxi-carbonil)-bifenil-4-ilo, 4-(2,3-dihidro-1,4-benzodioxin-6-il)fenilo, 4'-(dimetil-amino)-bifenil-4-ilo, 4-(piridin-3-il)fenilo, 4-(1H-pirazol-4-il)fenilo, 4-(3,3'-bipiridin-6-ilo, 4-(3,4'-bipiridin-6-ilo, 5-(3-acetilfenil)piridin-2-ilo, 5-[3-(dimetil-amino)fenil]piridin-2-ilo, 5-[3-(trifluorometil)fenil]piridin-2-ilo, 5-[4-(metil-sulfonil)fenil]piridin-2-ilo, 5-(4-metoxi-fenil)piridin-2-ilo, 5-(3-metoxi-fenil)-piridin-2-ilo, 5-[3-(aminocarbonil)-

fenil]piridin-2-ilo, 5-(4-fluoro-fenil)piridin-2-ilo, 5-(3,4-difluorofenil)piridin-2-ilo, 5-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)piridin-2-ilo, 5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)piridin-2-ilo, 5-(1H-pirazol-4-il)piridin-2-ilo, 5-(1-benzofuran-2-il)piridin-2-ilo, 5-(1,3-benzodioxol-5-il)piridin-2-ilo, 5-(2-formil-fenil)piridin-2-ilo, 4-(2'-formilbifenil-4-ilo, 5-(1,3-oxazol-2-il)piridin-2-ilo, 6-(1,3-oxazol-2-il)piridin-3-ilo, 4-(1,3-tiazol-2-il)fenilo, 5-(1,3-tiazol-2-il)piridin-2-ilo, 6-(1,3-tiazol-2-il)piridin-3-ilo, 6-(1H-imidazol-1-il)piridin-3-ilo], 5-(1H-imidazol-1-ilo)piridin-2-ilo, 6-fenilpiridin-3-ilo, 5-(pirimidin-5-il)piridin-2-ilo, 5-(pirimidin-2-il)piridin-2-ilo, 5-(3-aminocarbonilfenil)piridin-2-ilo, 4-(1-metil-1H-imidazol-4-il)fenilo, 4-(1H-imidazol-4-il)fenilo], 5-[2-(hidroximetil)fenilo]piridin-2-ilo, 2'-(hidroximetil)bifenil-4-ilo, 5-{2-[(dimetilamino)metil]fenil}piridin-2-ilo, 2'-[(dimetilamino)metil]bifenil-4-ilo, 5-fluorometilpirazin-2-ilo, 5-difluoro-metil-pirazin-2-ilo, 5-metilpirazin-2-ilo, 2-metilpirimidin-5-ilo, 2-fluorometil-pirimidin-5-ilo, 2-difluorometilpirimidin-5-ilo, 2-trifluorometilpirimidin-5-ilo, 2-ciclopropilpirimidin-5-ilo, isotiazol-5-ilo, 3-metilisotiazol-5-ilo, 3-fluorometil-isotiazol-5-ilo, 4-(dimetilamino-carbonil)fenilo, 4-(metilaminocarbonil)fenilo, 4-(morfolin-4-ilcarbonil)fenilo, 4-(piperidin-1-ilcarbonil)fenilo, 3-fluoro-4-(pirrolidin-1-

ilcarbonil)fenilo, 5-(pirrolidin-1-il-carbonil)piridin-2-ilo, 5-(dimetil-aminocarbonil)piridin-2-ilo, 5-(morfolin-4-il-carbonil)-piridin-2-ilo, quinolin-4-ilo, 6-metoxipiridin-3-ilo, 6-(morfolin-4-il)piridin-3-ilo, 4-(dimetil-aminometil)fenilo, 5-(dimetilaminometil)piridin-2-ilo, 5-(dimetil-aminocarbonil)-piridin-2-ilo, 4-[hidroxi(piridin-3-il)metil]fenilo, 6-[(hidroxi-(piridin-3-il)metil]piridin-3-ilo, 6-(dimetilaminocarbonil)piridin-3-ilo, 4-(4-hidroxipiperidin-1-ilcarbonil)fenilo, 4-(4-metoxipiperidin-1-ilcarbonil)fenilo, 5-(4-metoxipiperidin-1-ilcarbonil)-piridin-2-ilo, 6-(4-metoxipiperidin-1-ilcarbonil)piridin-3-ilo, fenoxi, benciloxi, 2-tienilo, 2-isopropil-1,3-tiazol-5-ilo, 4-(pirimidin-2-ilfenilo, 4-(pirimidin-4-il)fenilo, y 5-(metoximetil)piridin-2-ilo and X-Y-Z es



en donde *m = 1*.

5. Compuesto de conformidad con la reivindicación 2, caracterizado porque R_2 es H, R_3, R_4, R_5, R_6, son hidrógeno, R_7 es hidroxi y R_8 es hidrógeno, R_1 se selecciona del grupo que consiste de fenil, piridin-2-ilo, 4-metilfenilo, 3-metil-fenilo, 2-metilfenilo, 4-bromofenilo, 3-bromofenilo, 4-clorofenilo, 3-cloro-fenilo, 4-trifluorometilfenilo, 3-

trifluorometilfenilo, 2-trifluorometilfenilo, 2-metoxifenilo, 3,4-metilenedioxifenilo, 4-fluorofenilo, 3-trifluorometil-1H-pirazol-1-ilo, 3-fluorofenilo, 4-metoxifenilo, 3-metoxifenilo, piridin-4-ilo, piridin-3-ilo, quinolin-4-ilo, 3-metil-1H-pirazol-1-ilo, 3,5-dimetil-1H-pirazol-1-ilo, 4-cianofenilo, 4-(metilaminocarbonil)fenilo, 1-oxidopiridin-4-ilo, 4-metilfenilo, 4-metoxifenilo, 3-metoxifenilo, 4-fluorofenilo, 3-fluorofenilo, piridin-2-ilo, piridin-3-ilo, piridin-4-ilo, 4-metilpiridin-2-ilo, 5-metil-piridin-2-ilo, 6-metilpiridin-2-ilo, 6-metoxipiridin-2-ilo, 6-metoxipiridin-3-ilo, 6-metilpiridin-3-ilo, 6-etilpiridin-3-ilo, 6-isopropilpiridin-3-ilo, 6-ciclopropilpiridin-3-ilo, 1-oxidopiridin-3-ilo, 1-oxidopiridin-2-ilo, 3-cianofenilo, 3-(metilaminocarbonil)-fenilo, 1-oxidopiridin-4-ilo, 4-(morfolin-4-ilcarbonil)-fenilo, 5-(morfolin-4-ilcarbonil)piridin-2-ilo, 6-(morfolin-4-ilcarbonil)piridin-3-ilo, 4-(4-metilpiperazin-1-il-carbonil)fenilo, 6-(azetin-1-il)piridin-3-ilo, 5-cianopiridin-2-ilo, 6-cianopiridin-3-ilo, 5-(metoxi-metil)piridin-2-ilo, 5-(1-hidroxi-1-metiletil)piridin-2-ilo, 5-dimetilaminometilo, 4-etilaminocarbonilfenilo, 4-isopropilaminocarbonilfenilo, 4-terc-butilamino-carbonilfenilo, 4-dimetilaminocarbonil-fenilo, 4-(azetidin-1-il)carbonilfenilo, 4-(pirrolidin-1-il)carbonilfenilo, 4-(morfolin-4-il)carbonilfenilo, 4-(dimetil-aminocarbonil)-2-metilfenilo, 2-metil-4-(metilamino-

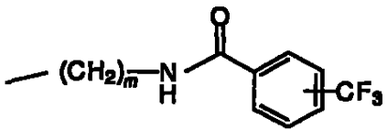
carbonil)fenilo, 3-metil-4-(metilaminocarbonil)fenilo, 4-(dimetilaminocarbonil)-3-metilfenilo, 3-metil-4-(pirrolidin-1-ilcarbonil)fenilo, 4-(dimetilaminocarbonil)-3-fluorofenilo, 4-[(2,2,2-trifluoroetil)aminocarbonil]fenilo, 3-fluoro-4-metilaminocarbonil-fenilo, 4-etil-aminocarbonil-3-fluorofenilo, 3-metilaminocarbonilfenilo, 3-dimetil-aminocarbonilfenilo, 5-dimetilaminocarbonil-2-metoxifenilo, 2-metoxi-5-metil-aminocarbonilfenilo, 3-(metilaminocarbonilamino)fenilo, 6-(morfolin-4-il)-piridin-3-ilo, 6-dimetilaminopiridin-3-ilo, 6-isopropilaminopyrid-3-ilo, 6-(pirrolidin-1-il)piridin-3-ilo, 6-ciclopropilaminopiridin-3-ilo, 6-etoxipiridin-3-ilo, 6-(2-fluoroetoxi)piridin-3-ilo, 6-(2,2-difluoroetoxi)piridin-3-ilo, 6-(2,2,2-trifluoroetoxi)-piridin-3-ilo, 4-yodofenilo, 5-(pirrolidin-1-ilcarbonil)-2-piridilo, 5-(morfolin-4-il-carbonil)-2-piridilo, 5-dimetilaminocarbonil-2-piridilo, 4-metilaminocarbonil-aminofenilo, 6-(1-hidroxi-1-metiletil)piridin-3-ilo, 4-(1-hidroxi-1-metiletil)-fenilo, 4-(metoximetil)fenilo, 3-fluoro-4-(metoximetil)fenilo, 4-(dimetil-amino)fenilo, 4-(dimetilamino)-3-fluorofenilo, 1H-indazol-5-ilo, 1-metil-1H-indazol-5-ilo, 2-metil-1H-indazol-5-ilo, 1,3-tiazol-2-ilo, 5-etil-1,3-tiazol-2-ilo, 5-(metil-aminocarbonil)-1,3-tiazol-2-ilo, 1,3-tiazol-5-ilo, 2-(metoxicarbonilamino)-1,3-tiazol-5-ilo, 2-isopropil-1,3-tiazol-5-ilo, 5-(piridin-3-il)-1,3-tiazol-2-ilo, 5-(morfolin-

4-ilcarbonil)-1,3-tiazol-2-ilo, 5-aminocarbonil-1,3-tiazol-2-ilo, 5-dimetilaminocarbonil-1,3-tiazol-2-ilo, 5-(pirrolidin-1-ilcarbonil)-1,3-tiazol-2-ilo, 5-alil-1,3-tiazol-2-ilo, 5-propil-1,3-tiazol-2-ilo, 5-etilaminocarbonil-1,3-tiazol-2-ilo, 5-fenil-1,3-tiazol-2-ilo, 5-metil-1,3-tiazol-2-ilo, 5-hidroximetil-1,3-tiazol-2-ilo, 5-(1-hidroxi-1-metiletil)-1,3-tiazol-2-ilo, 5-metoxi-metil-1,3-tiazol-2-ilo, 5-(2-piridil)-1,3-tiazol-2-ilo, 2-(pirrolidin-1-il)-1,3-tiazol-4-ilo, 2-(morfolin-4-il)-1,3-tiazol-4-ilo, 2-metil-1,3-tiazol-5-ilo, 2-(1-hidroxi-1-metiletil)-1,3-tiazol-5-ilo, 2-(pirrolidin-1-il)-1,3-tiazol-5-ilo, 2-etoxi-1,3-tiazol-5-ilo, 2-etil-1,3-tiazol-5-ilo, 2-(pirrolidin-1-ilmetil)-1,3-tiazol-5-ilo, 2-(morfolin-4-il)-1,3-tiazol-5-ilo, 2-metoxi-metil-1,3-tiazol-5-ilo, 2-isobutil-1,3-tiazol-5-ilo, 2-etilaminocarbonil-1,3-tiazol-5-ilo, 2-(pirrolidin-1-ilcarbonil)-1,3-tiazol-5-ilo, 2-(morfolin-4-ilcarbonil)-1,3-tiazol-5-ilo, 2-(3-piridil)-1,3-tiazol-5-ilo, 2-(2-piridil)-1,3-tiazol-5-ilo, 4-metil-1,3-tiazol-2-ilo, 1,3-benzo-tiazol-2-ilo, pirimidin-5-ilo, pirimidin-2-ilo, piridazin-4-ilo, piridazin-3-ilo, pirazin-2-ilo, 2-metoxipirimidin-5-ilo, 2-etoxipirimidin-5-ilo, 2-(2-fluoroetoxi)pirimidin-5-ilo, 2-metilpirimidin-5-ilo, 2-etilpiridin-5-ilo, 2-isopropilpirimidin-5-ilo, 2-ciclopropilpirimidin-5-ilo, pirimidin-4-ilo, 4-(pirimidin-5-il)fenilo, 4-(1,3-oxazol-2-il)fenilo, 4-(1H-imidazol-1-il)fenilo, 4-(morfolin-4-il)fenilo, 5-(pirazin-2-il)piridin-

2-ilo, 4-(1-metil-1H-imidazol-5-il)fenilo, 4-(4,6-dimetilpirimidin-5-il)fenilo, 6-bromopiridin-3-ilo, 5-bromopiridin-2-ilo, 4'-(metilsulfonil)bifenil-4-ilo, 3'-(metilsulfonil)bifenil-4-ilo, 3'-(metoxi-carbonil)-bifenil-4-ilo, 4-(2,3-dihidro-1,4-benzodioxin-6-il)fenilo, 4'-(dimetil-amino)-bifenil-4-ilo, 4-(piridin-3-il)fenilo, 4-(1H-pirazol-4-il)fenilo, 3,3'-bipiridin-6-ilo, 3,4'-bipiridin-6-ilo, 5-(3-acetilfenil)piridin-2-ilo, 5-[3-(dimetil-amino)fenil]piridin-2-ilo, 5-[3-(trifluorometil)fenil]piridin-2-ilo, 5-[4-(metil-sulfonil)fenil]piridin-2-ilo, 5-(4-metoxi-fenil)piridin-2-ilo, 5-(3-metoxi-fenil)-piridin-2-ilo, 5-[3-(aminocarbonil)-fenil]piridin-2-ilo, 5-(4-fluoro-fenil)piridin-2-ilo, 5-(3,4-difluorofenil)piridin-2-ilo, 5-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)piridin-2-ilo, 5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)piridin-2-ilo, 5-(1H-pirazol-4-il)piridin-2-ilo, 5-(1-benzofuran-2-il)piridin-2-ilo, 5-(1,3-benzodioxol-5-il)piridin-2-ilo, 5-(2-formil-fenil)piridin-2-ilo, 4-(2'-formilbifenil-4-ilo, 5-(1,3-oxazol-2-il)piridin-2-ilo, 6-(1,3-oxazol-2-il)piridin-3-ilo, 4-(1,3-tiazol-2-il)fenilo, 5-(1,3-tiazol-2-il)piridin-2-ilo, 6-(1,3-tiazol-2-il)piridin-3-ilo, 6-(1H-imidazol-1-il)piridin-3-ilo], 5-(1H-imidazol-1-il)piridin-2-ilo, 6-fenilpiridin-3-ilo, 5-(pirimidin-5-il)piridin-2-ilo, 5-(pirimidin-2-il)piridin-2-ilo, 5-(3-aminocarbonilfenil)piridin-2-ilo, 4-(1-metil-1H-imidazol-4-

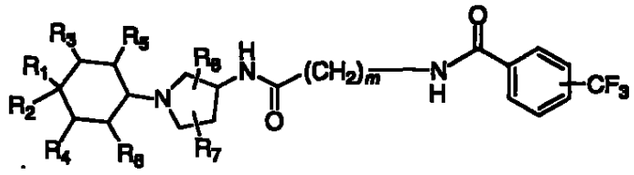
il)fenilo, 4-(1H-imidazol-4-il)fenil], 5-[2-(hidroximetil)fenil]piridin-2-ilo, 2'-(hidroximetil)bifenil-4-ilo, 5-{2-[(dimetilamino)metil]fenil}piridin-2-ilo, 2'-[(dimetilamino)metil]bifenil-4-ilo, 5-fluorometilpirazin-2-ilo, 5-difluoro-metil-pirazin-2-ilo, 5-metilpirazin-2-ilo, 2-metilpirimidin-5-ilo, 2-fluorometil-pirimidin-5-ilo, 2-difluorometilpirimidin-5-ilo, 2-trifluorometilpirimidin-5-ilo, 2-ciclopropilpirimidin-5-ilo, isotiazol-5-ilo, 3-metilisotiazol-5-ilo, 3-fluorometil-isotiazol-5-ilo, 4-(dimetilamino-carbonil)fenilo, 4-(metilaminocarbonil)fenilo, 4-(morfolin-4-ilcarbonil)fenilo, 4-(piperidin-1-ilcarbonil)fenilo, 3-fluoro-4-(pirrolidin-1-ilcarbonil)fenilo, 5-(pirrolidin-1-il-carbonil)piridin-2-ilo, 5-(dimetil-aminocarbonil)piridin-2-ilo, 5-(morfolin-4-il-carbonil)-piridin-2-ilo, quinolin-4-ilo, 6-metoxipiridin-3-ilo, 6-(morfolin-4-il)piridin-3-ilo, 4-(dimetil-aminometil)fenilo, 5-(dimetilaminometil)piridin-2-ilo, 5-(dimetil-aminocarbonil)-piridin-2-ilo, 4-[hidroxi(piridin-3-il)metil]fenilo, 6-[(hidroxi-(piridin-3-il)metil]piridin-3-ilo, 6-(dimetilaminocarbonil)piridin-3-ilo, 4-(4-hidroxipiperidin-1-ilcarbonil)fenilo, 4-(4-metoxipiperidin-1-ilcarbonil)fenilo, 5-(4-metoxipiperidin-1-ilcarbonil)-piridin-2-ilo, 6-(4-metoxipiperidin-1-ilcarbonil)pyndin-3-ilo, fenoxi, benciloxi, 2-tienilo, 2-isopropil-1,3-tiazol-5-ilo, 4-(pirimidin-2-il)fenilo, 4-(pirimidin-4-il)fenilo y 5-

(metoximetil)piridin-2-ilo y X-Y-Z es



en donde m = 1.

6. Compuesto de la fórmula III:



III

sus enantiómeros, diastereómeros, mezclas enriquecidas enantioméricamente, mezclas recémicas del mismo, profármacos, formas cristalinas, formas no cristalinas, formas amorfas del mismo, solvatos del mismo, metabolitos del mismo y sales farmacéuticamente aceptables, caracterizado porque:

R_1 se selecciona independientemente del grupo que consiste de: un carbociclo, heterociclo, arilo, heteroarilo, arilalquilo, heteroarilalquilo, arilalquenilo, heteroarilalquenilo, arilalquinilo, hetero-arilalquinilo, arilaminocarbonilo, heteroarilaminocarbonilo, arilcarboxamido, heteroaril-carboxamido, arilureido, heteroarilureido, ariloxi, heteroariloxi, arilalcoxi, heteroarilalcoxi, arilamino o heteroarilamino y en donde dichos grupos carbociclo, heterociclo, arilo, arilalquilo,

heteroarilo o heteroarilalquilo, pueden ser sustituidos con sustituyentes R_{1a} de 0-3 en donde R_{1a} se selecciona independientemente del grupo que consiste de: halógeno, alquilo, alquenilo, alquinilo, alcoxi, alcoxialquilo, alquiltioalquilo, hidroxialquilo, mono-, di- o tri-haloalquilo, mono-, di- o trihalo-alcoxi, nitro, amino, amino mono- o di-sustituido, aminoalquilo mono- o di-sustituido, aminocarbonilo, aminocarbonilo mono- o di-sustituido, aminocarbonilo cíclico, aminosulfonilo, aminosulfonilo mono- o di-sustituido, alquilcarbonilo, alquilcarbonilo cíclcio, arilcarbonilo, hetero-arilcarbonilo, alquilsulfonilo, alquilsulfonilo cíclico, arilsulfonilo, heteroarilsulfonilo, ácido carboxílico, ácido carboxílico esterificado, alquilcarbonilamino, alquilcarbonilamino cíclico, aril-carbonilamino, heteroarilcarbonilamino, ciano, arilalquilo, heteroarilalquilo, ariloxialquilo, heteroariloxialquilo, ariltioalquilo, heteroariltioalquilo, carbamato, carbamato mono- o di-sustituido, arilo-R_{1b} o heteroarilo-R_{1b} en 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 que consiste de: H, amino, amino mono- o di-sustituido, OH,

carboxilo, carboxilo esterificado, carboxamida, carboxamida N-monosustituido, y carboxamida N,N-disustituido, ciano, alquilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, cicloalquenilo, alcoxi, tioalquilo, mono-, di- o trihaloalquilo, halógeno, arilo o heteroarilo;

opcionalmente R_1 y R_2 pueden ser enlazados entre sí para formar un espirociclo;

R_3, R_4, R_5 y R_6 se seleccionan independientemente del grupo que consiste de: H, amino, OH, alquilo, haloalquilo, dihaloalquilo, trihaloalquilo, alquenilo, alquinilo, arilo, heteroarilo, arilalquilo, heteroarilalquilo, alcoxi y tioalquilo,

opcionalmente R_1 y R_3 pueden ser ciclizados para formar un carbocilo o heterociclo que tienen sustituyentes R_a de 0-3 en donde R_a se selecciona del grupo que consiste de halógeno, alquilo, alcoxi, tialquilo, mono-,.. di- o truhaloalquilo, mono-, di- o trihaloalcoxi, nitro, amino, carboxilo, carboxilo esterificado, carboxamido, tiocarboxamido, ciano, arilo mono, disustituido o polisustituido y opcionalmente heterociclo que contiene R_b de 0-3 en donde R_b se selecciona del grupo que consiste de 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 R_4 ó R_5 y R_6 son ciclizados para formar un sistema bicíclico puenteado que tiene un puente de etileno;

opcionalmente R_3 y R_6 son ciclizados para formar un sistema bicílico puenteado que tiene un grupo de metileno o un grupo de etileno o un heteroátomo seleccionado del grupo que consiste de N, O y S;

R_7 y R_8 se seleccionan independientemente del grupo que consiste de hidrógeno, alquilo C_1-C_8, opcionalmente alquilo C_1-C_8 puede ser interrumpido por oxígeno o azufre; alcoxi, mono-, di- o trihaloalquilo, mono-, di- o trihaloalcoxi, alcoxialquilo, ariloxi, heteroariloxi, arilalcoxi, heteroarilalcoxi, ariloxialquilo, heteroariloxialquilo, arilalcoxialquilo o heteroarilalcoxialquilo;

Opcionalmente R_7 y R_8 pueden ser ciclizados para formar un espirocarbociclo o espiroheterociclo;

y $m = 0\text{-}5$.

7. Compuesto caracterizados porque es seleccionado del grupo que consiste de:

N-(2-{[(3S,4S)-1-Ciclohexil-4-hidroxipirrolidin-3-il]amino}-2-oxoetil)-3-(trifluorometil)benzamida,

N-(2-{[(3S,4S)-4-(But-2-in-1-iloxi)-1-ciclohexilpirrolidin-3-il]amino}-2-oxoetil)-3-(trifluorometil)benzamida,

N-(2-{[(3S,4S)-4-(Benciloxi)-1-ciclohexilpirrolidin-3-il]amino}-2-oxoetil)-3-(trifluorometil)benzamida,

N-(3-{[(3S,4S)-1-Ciclohexil-4-(piridin-2-ilmetoxi)pirrolidin-3-il]amino}-2-oxoetil)-3-(trifluorometil)benzamida,

N-(2-{[(3S,4S)-1-Ciclohexil-4-(piridin-3-ilmetoxi)pirrolidin-3-il]amino}-2-oxoetil)-3-(trifluorometil)benzamida,

N-(2-{[(3S,4S)-4-Hidroxi-1-(4-hidroxi-4-fenilciclohexil)pirrolidin-3-il]amino}-2-oxoetil)-3-(trifluorometil)benzamida,

N-(2-{[(3S,4S)-4-Hidroxi-1-(4-hidroxi-4-piridin-2-ilciclohexil)pirrolidin-3-il]amino}-2-oxoetil)-3-(trifluorometil)benzamida,

N-[2-({(3S,4S)-4-Hidroxi-1-[4-hidroxi-4-(4-metilfenil)ciclohexil]pirrolidin-3-il}amino)-2-oxoetil]-3-(trifluorometil)benzamida,

N-[2-({(3S,4S)-4-Hidroxi-1-[4-hidroxi-4-(3-metilfenil)ciclohexil]pirrolidin-3-il}amino)-2-oxoetil]-3-(trifluorometil)benzamida,

N-[2-({(3S,4S)-4-Hidroxi-1-[4-hidroxi-4-(2-metilfenil)ciclohexil]pirrolidin-3-il}amino)-2-oxoetil]-3-(trifluorometil)benzamida,

N-[2-({(3S,4S)-1-[4-(4-Bromofenil)-4-hidroxiciclohexil]-4-hidroxipirrolidin-3-il}amino)-2-

oxoetil]-3-(trifluorometil)benzamida,

N-[2-({(3S,4S)-1-[4-(3-Bromofenil)-4-hidroxiciclohexil]-4-hidroxipirrolidin-3-il}amino)-2-oxoetil]-3-(trifluorometil)benzamida,

N-[2-({(3S,4S)-1-[4-(4-clorofenil)-4-hidroxiciclohexil]-4-hidroxipirrolidin-3-il}amino)-2-oxoetil]-3-(trifluorometil)benzamida,

N-[2-({(3S,4S)-1-[4-(3-clorofenil)-4-hidroxiciclohexil]-4-hidroxipirrolidin-3-il}amino)-2-oxoetil]-3-(trifluorometil)benzamida,

N-[2-({(3S,4S)-4-Hidroxi-1-[4-hidroxi-4-(4-trifluorometilfenil)ciclohexil]-pirrolidin-3-il}amino)-2-oxoetil]-3-(trifluorometil)benzamida,

N-[2-({(3S,4S)-4-Hidroxi-1-[4-hidroxi-4-(3-trifluorometilfenil)ciclohexil]-pirrolidin-3-il}amino)-2-oxoetil]-3-(trifluorometil)benzamida,

N-[2-({(3S,4S)-4-Hidroxi-1-[4-hidroxi-4-(2-trifluorometilfenil)ciclohexill-pirrolidin-3-il}amino)-2-oxoetil]-3-(trifluorometil)benzamida,

N-[2-({(3S,4S)-4-Hidroxi-1-[4-hidroxi-4-(4-metoxifenil)ciclohexil]pirrolidin-3-il}amino)-2-oxoetil]-3-(trifluorometil)benzamida,

N-[2-({(3S,4S)-4-Hidroxi-1-[4-hidroxi-4-(3-metoxifenil)ciclohexil]pirrolidin-3-il}amino)-2-oxoetil]-3-(trifluorometil)benzamida,

N-[2-({(3S,4S)-4-Hidroxi-1-[4-hidroxi-4-(2-metoxifenil)ciclohexil]pirrolidin-3-il}amino)-2-oxoetil]-3-(trifluorometil)benzamida,

N-[2-({(3S,4S)-4-Hidroxi-1-[4-hidroxi-4-(3,4-metilenedioxifenil)ciclohexil]-pirrolidin-3-il}amino)-2-oxoetil]-3-(trifluorometil)benzamida,

N-(2-{[(3S,4S)-4-Hidroxi-1-(4-hidroxi-4-piridin-3-ilciclohexil)pirrolidin-3-il]amino}-2-oxoetil)-3-(trifluorometil)benzamida,

N-(2-{[(3S,4S)-4-Hidroxi-1-(4-hidroxi-4-piridin-4-ilciclohexil)pirrolidin-3-il]amino}-2-oxoetil)-3-(trifluorometil)benzamida,

N-(2-{[(3S,4S)-4-Hidroxi-1-(4-hidroxi-4-piridin-2-ilciclohexil)pirrolidin-3-il]amino}-2-oxoetil)-3-(trifluorometil)benzamida,

N-[2-({(3S,4S)-4-Hidroxi-1-[4-hidroxi-4-(6-metoxipiridin-3-il)ciclohexil]-pirrolidin-3-il}amino)-2-oxoetil]-3-(trifluorometil)benzamida,

N-[2-({(3S,4S)-1-[4-(6-Etoxipiridin-3-il)-4-hidroxiciclohexill-4-hidroxipirrolidin-3-il}amino)-2-oxoetil]-3-(trifluorometil)benzamida,

N-(2-{[(3S,4S)-1-(4-Ciano-4-fenilciclohexil)-4-hidroxipirrolidin-3-il]amino}-2-oxoetil)-3-(trifluorometil)benzamida,

N-[2-({(3S,4S)-1-[4-(4-Fluorofenil)ciclohexil]-4-

hidroxipirrolidin-3-il}amino)-2-oxoetil]-3-(trifluorometil)benzamida,

N-(2-{[(3S,4S)-4-Hidroxi-1-(4-piridin-2-ilciclohexil)pirrolidin-3-il]amino}-2-oxoetil)-3-(trifluorometil)benzamida,

N-{2-[((3S,4S)-4-Hidroxi-1-{4-{3-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il]ciclohexil}pirrolidin-3-il)amino]-2-oxoetil}-3-(trifluorometil)benzamida,

N-[2-({(3S,4S)-1-[4-(3-Fluorofenil)ciclohexil]-4-hidroxipirrolidin-3-il}amino)-2-oxoetil]-3-(trifluorometil)benzamida,

N-[2-({(3S,4S)-1-[4-(4-Clorofenil)ciclohexil]-4-hidroxipirrolidin-3-il}amino)-2-oxoetil]-3-(trifluorometil)benzamida,

N-[2-({(3S,4S)-1-[4-(3-Clorofenil)ciclohexil]-4-hidroxipirrolidin-3-il}amino)-2-oxoetil]-3-(trifluorometil)benzamida,

N-[2-({(3S,4S)-1-[4-(4-Bromofenil)ciclohexil]-4-hidroxipirrolidin-3-il}amino)-2-oxoetil]-3-(trifluorometil)benzamida,

N-[2-({(3S,4S)-1-[4-(3-Bromofenil)ciclohexil]-4-hidroxipirrolidin-3-il}amino)-2-oxoetil]-3-(trifluorometil)benzamida,

N-[2-({(3S,4S)-4-Hidroxi-1-[4-(4-metilfenil)ciclohexil]pirrolidin-3-il}amino)-2-oxoetil]-3-

(trifluorometil)benzamida,

N-[2-({(3S,4S)-4-Hidroxi-1-[4-(3-metilfenil)ciclohexil]pirrolidin-3-il}amino)-2-oxoetil]-3-(trifluorometil)benzamida,

N-[2-({(3S,4S)-4-Hidroxi-1-[4-(2-metilfenil)ciclohexil]pirrolidin-3-il}amino)-2-oxoetil]-3-(trifluorometil)benzamida,

N-[2-({(3S,4S)-4-Hidroxi-1-[4-(4-metoxifenil)ciclohexil]pirrolidin-3-il}amino)-2-oxoetil]-3-(trifluorometil)benzamida,

N-[2-({(3S,4S)-4-Hidroxi-1-[4-(3-metoxifenil)ciclohexil]pirrolidin-3-il}amino)-2-oxoetil]-3-(trifluorometil)benzamida,

N-[2-({(3S,4S)-4-Hidroxi-1-[4-(piridin-4-il)ciclohexil]pirrolidin-3-il}amino)-2-oxoetil]-3-(trifluorometil)benzamida,

N-[2-({(3S,4S)-4-Hidroxi-1-[4-(piridin-2-il)ciclohexil]pirrolidin-3-il}amino)-2-oxoetil]-3-(trifluorometil)benzamida,

N-[2-({(3S,4S)-4-Hidroxi-1-[4-(5-metilpiridin-2-il)ciclohexil]pirrolidin-3-il}amino)-2-oxoetil]-3-(trifluorometil)benzamida,

N-[2-({(3S,4S)-4-Hidroxi-1-[4-(6-metilpiridin-2-il)ciclohexil]pirrolidin-3-il}amino)-2-oxoetil]-3-(trifluorometil)benzamida,

N-[2-({(3S,4S)-4-Hidroxi-1-[4-(quinolin-4-il)ciclohexil]pirrolidin-3-il}amino)-2-oxoetil]-3-(trifluorometil)benzamida,

N-[2-({(3S,4S)-4-Hidroxi-1-[4-(4-trifluorometilfenil)ciclohexil]pirrolidin-3-il}amino)-2-oxoetil]-3-(trifluorometil)benzamida,

N-[2-({(3S,4S)-4-Hidroxi-1-[4-(3-trifluorometilfenil)ciclohexil]pirrolidin-3-il}amino)-2-oxoetil]-3-(trifluorometil)benzamida,

N-[2-({(3S,4S)-4-Hidroxi-1-[4-(2-trifluorometilfenil)ciclohexil]pirrolidin-3-il}amino)-2-oxoetil]-3-(trifluorometil)benzamida,

N-[2-({(3S,4S)-4-Hidroxi-1-[4-(3,4-metilenedioxifenil)ciclohexil]pirrolidin-3-il}amino)-2-oxoetil]-3-(trifluorometil)benzamida,

N-{2-[((3S,4S)-4-Hidroxi-1-{4-[3-(metil)-1H-pirazol-1-il]ciclohexil}pirrolidin-3-il)amino]-2-oxoetil}-3-(trifluorometil)benzamida,

N-[2-({(3S,4S)-1-[4-(3,5-Dimetil-1H-pirazol-1-il)ciclohexil]-4-hidroxipirrolidin-3-il}amino)-2-oxoetil]-3-(trifluorometil)benzamida,

N-(2-{[(3S,4S)-4-Hidroxi-1-(3H-espiro[2-benzofuran-1,1'-ciclohexan]-4'-il)pirrolidin-3-il]amino}-2-oxoetil)-3-(trifluorometil)benzamida,

N-(2-{[(3S,4S)-4-Hidroxi-1-espiro[ciclohexan-1,1'-

inden]-4-ilpirrolidin-3-il]amino}-2-oxoetil)-3-(trifluorometil)benzamida,

N-(2-{[(3S,4S)-1-(2',3'-Dihidroespiro[ciclohexan-1,1'-inden]-4-il)-4-hidroxipirrolidin-3-il]amino}-2-oxoetil)-3-(trifluorometil)benzamida,

N-(2-{[(9S)-7-(4-Hidroxi-4-fenilciclohexil)-1-oxa-7-azaespiro[4,4]non-9-il]amino}-2-oxoetil)-3-(trifluorometil)benzamida,

N-(2-{[(3S,4S)-4-Etoxi-1-(4-hidroxi-4-fenilciclohexil)pirrolidin-3-il]amino}-2-oxoetil)-3-(trifluorometil)benzamida,

N-[2-({(3S,4S)-1-[4-(4-Cianofenil)-4-hidroxiciclohexil]-4-etoxipirrolidin-3-il}amino)-2-oxoetil]-3-(trifluorometil)benzamida,

N-[2-({(3S,4S)-1-[4-(4-Cianofenil)-4-hidroxiciclohexil]-4-etoxipirrolidin-3-il}amino)-2-oxoetil]-3-(trifluorometil)benzamida,

N-[2-({(3S,4S)-4-Etoxi-1-[4-hidroxi-4-(1-oxidopiridin-4-il)ciclohexil]pirrolidin-3-il}amino)-2-oxoetil]-3-(trifluorometil)benzamida,

N-[2-({(3S,4S)-4-Etoxi-1-[4-hidroxi-4-(4-metilfenil)ciclohexil]pirrolidin-3-il}amino)-2-oxoetil]-3-(trifluorometil)benzamida,

N-[2-({(3S,4S)-4-Etoxi-1-[4-hidroxi-4-(4-metoxifenil)ciclohexil]pirrolidin-3-il}amino)-2-oxoetil]-3-

(trifluorometil)benzamida,

N-[2-({(3S,4S)-4-Etoxi-1-[4-hidroxi-4-(3-metoxifenil)ciclohexil]pirrolidin-3-il}amino)-2-oxoetil]-3-(trifluorometil)benzamida,

N-[2-({(3S,4S)-4-Etoxi-1-[4-(4-fluorofenil)-4-hidroxiciclohexil]pirrolidin-3-il}amino)-2-oxoetil]-3-(trifluorometil)benzamida,

N-[2-({(3S,4S)-4-Etoxi-1-[4-(3-fluorofenil)-4-hidroxiciclohexil]pirrolidin-3-il}amino)-2-oxoetil]-3-(trifluorometil)benzamida,

N-[2-({(3S,4S)-4-Etoxi-1-[4-(4-clorofenil)-4-hidroxiciclohexil]pirrolidin-3-il}amino)-2-oxoetil]-3-(trifluorometil)benzamida,

N-[2-({(3S,4S)-4-Etoxi-1-[4-hidroxi-4-(3,4-metilenedioxifenil)ciclohexil]-pirrolidin-3-il}amino)-2-oxoetil]-3-(trifluorometil)benzamida,

N-[2-({(3S,4S)-4-Etoxi-1-[4-hidroxi-4-(piridin-2-il)ciclohexil]pirrolidin-3-il}amino)-2-oxoetil]-3-(trifluorometil)benzamida,

N-[2-({(3S,4S)-4-Etoxi-1-[4-hidroxi-4-(piridin-3-il)ciclohexil]pirrolidin-3-il}amino)-2-oxoetil]-3-(trifluorometil)benzamida,

N-[2-({(3S,4S)-4-Etoxi-1-[4-hidroxi-4-(piridin-4-il)ciclohexil]pirrolidin-3-il}amino)-2-oxoetil]-3-(trifluorometil)benzamida,

N-[2-({(3S,4S)-4-Etoxi-1-[4-hidroxi-4-(4-metilpiridin-2-il)ciclohexil]pirrolidin-3-il}amino)-2-oxoetil]-3-(trifluorometil)benzamida,

N-[2-({(3S,4S)-4-Etoxi-1-[4-hidroxi-4-(5-metilpiridin-2-il)ciclohexil]pirrolidin-3-il}amino)-2-oxoetil]-3-(trifluorometil)benzamida,

N-[2-({(3S,4S)-4-Etoxi-1-[4-hidroxi-4-(6-metilpridin-2-il)ciclohexil]pirrolidin-3-il}amino)-2-oxoetil]-3-(trifluorometil)benzamida,

N-[2-({(3S,4S)-4-Etoxi-1-[4-hidroxi-4-(6-metoxipiridin-3-il)ciclohexil]pirrolidin-3-il}amino)-2-oxoetil]-3-(trifluorometil)benzamida,

N-[2-({(3S,4S)-4-Etoxi-1-[4-hidroxi-4-(1-oxidopiridin-2-il)ciclohexil]pirrolidin-3-il}amino)-2-oxoetil]-3-(trifluorometil)benzamida,

N-[2-({(3S,4S)-4-Etoxi-1-[4-hidroxi-4-(1-oxidopiridin-3-il)ciclohexil]pirrolidin-3-il}amino)-2-oxoetil]-3-(trifluorometil)benzamida,

N-[2-({(3S,4S)-4-Etoxi-1-[4-hidroxi-4-(quinolin-4-il)ciclohexil]pirrolidin-3-il}amino)-2-oxoetil]-3-(trifluorometil)benzamida,

N-[2-({(3S,4S)-4-Etoxi-1-[4-(3-cianofenil)-4-hidroxiciclohexil]pirrolidin-3-il}amino)-2-oxoetil]-3-(trifluorometil)benzamida,

N-[2-({(3S,4S)-4-Etoxi-1-[4-hidroxi-4-(3-

metilaminocarbonilfenil)ciclohexil]-pirrolidin-3-il}amino)-2-oxoetil]-3-(trifluorometil)benzamida,

N-(2-{[(3S,4S)-4-Etoxi-1-(4-piridin-4-ilciclohexil)pirrolidin-3-il]amino}-2-oxoetil)-3-(trifluorometil)benzamida,

N-(2-{[(3S,4S)-4-Etoxi-1-(4-piridin-3-ilciclohexil)pirrolidin-3-il]amino}-2-oxoetil)-3-(trifluorometil)benzamida,

N-(2-{[(3S,4S)-4-Etoxi-1-(4-piridin-2-ilciclohexil)pirrolidin-3-il]amino}-2-oxoetil)-3-(trifluorometil)benzamida,

N-[2-({(3S,4S)-4-Etoxi-1-[4-(1-oxidopiridin-4-il)ciclohexil]pirrolidin-3-il}amino)-2-oxoetil]-3-(trifluorometil)benzamida,

N-[2-({(3S,4S)-4-Etoxi-1-[4-(1-oxidopiridin-3-il)ciclohexil]pirrolidin-3-il}amino)-2-oxoetil]-3-(trifluorometil)benzamida,

N-[2-({(3S,4S)-4-Etoxi-1-[4-(1-oxidopiridin-2-il)ciclohexil]pirrolidin-3-il}amino)-2-oxoetil]-3-(trifluorometil)benzamida,

N-[2-({(3S,4S)-4-Etoxi-1-[4-(6-metoxipiridin-3-il)ciclohexil]pirrolidin-3-1}amino)-2-oxoetil]-3-(trifluorometil)benzamida,

N-{2-[((3S,4S)-4-Etoxi-1-{4-[4-(morfolin-4-ilcarbonil)fenil]ciclohexil}-pirrolidin-3-il)amino]-2-

oxoetil}-3-(trifluorometil)benzamida,

N-{2-[((3S,4S)-4-Etoxi-1-{4-[5-(morfolin-4-ilcarbonil)piridin-2-il]ciclohexil}-pirrolidin-3-il)amino]-2-oxoetil}-3-(trifluorometil)benzamida,

N-[2-[((3S,4S)-4-Etoxi-1-[4-[6-(morfolin-4-ilcarbonil)piridin-3-il]ciclohexil]-pirrolidin-3-il)amino]-2-oxoetil}-3-(trifluorometil)benzamida,

N-[2-[((3S,4S)-4-Etoxi-1-[4-[4-(4-metilpiperazin-1-ilcarbonil)fenil]ciclohexil}-pirrolidin-3-il)amino]-2-oxoetil}-3-(trifluorometil)benzamida,

N-[2-({(3S,4S)-4-Etoxi-1-[4-(3-metil-1H-pirazol-1-il)ciclohexil]pirrolidin-3-il}amino)-2-oxoetil]-3-(trifluorometil)benzamida,

N-[2-({(3S,4S)-4-Etoxi-1-[4-(3-trifluorometil-1H-pirazol-1-il)ciclohexil]pirrolidin-3-il}amino)-2-oxoetil]-3-(trifluorometil)benzamida,

N-(2-{[(3S,4S)-4-Etoxi-1-(3H-espiro[2-benzofuran-1,1'-ciclohexan]-4'-il)pirrolidin-3-il]amino}-2-oxoetil)-3-(trifluorometil)benzamida,

N-(2-{[(3S,4S)-4-Etoxi-1-espiro[ciclohexane-1,1'-inden]-4-ilpirrolidin-3-il]amino}-2-oxoetil)-3-(trifluorometil)benzamida,

N-(2-{[(3S,4S)-1-(2',3'-Dihidroespiro[ciclohexan-1,1'-inden]-4-il)-4-etoxipirrolidin-3-il]amino}-2-oxoetil)-3-(trifluorometil)benzamida,

N-[2-({(3S,4S)-1-[4-Hidroxi-4-(1-oxidopiridin-4-il)ciclohexil]-4-propoxipirrolidin-3-il}amino)-2-oxoetil]-3-(trifluorometil)benzamida,

N-[2-({(3S,4S)-1-[4-Hidroxi-4-(piridin-4-il)ciclohexil]-4-propoxipirrolidin-3-il}amino)-2-oxoetil]-3-(trifluorometil)benzamida,

N-[2-({(3S,4S)-1-[4-Hidroxi-4-(piridin-3-il)ciclohexil]-4-propoxipirrolidin-3-il}amino)-2-oxoetil]-3-(trifluorometil)benzamida,

N-[2-({(3S,4S)-1-[4-Hidroxi-4-(piridin-2-il)ciclohexil]-4-propoxipirrolidin-3-il}amino)-2-oxoetil]-3-(trifluorometil)benzamida,

N-[2-({(3S,4S)-1-[4-Hidroxi-4-(quinolin-4-il)ciclohexil]-4-propoxipirrolidin-3-il}amino)-2-oxoetil]-3-(trifluorometil)benzamida,

N-[2-({(3S,4S)-1-[4-Hidroxi-4-(6-metoxipiridin-3-il)ciclohexil]-4-propoxi-pirrolidin-3-il}amino)-2-oxoetil]-3-(trifluorometil)benzamida,

N-[2-({(3S,4S)-1-[4-Hidroxi-4-(4-metilpiridin-2-il)ciclohexil]-4-propoxipirrolidin-3-il}amino)-2-oxoetil]-3-(trifluorometil)benzamida,

N-[2-({(3S,4S)-1-[4-Hidroxi-4-(5-metilpiridin-2-il)ciclohexil]-4-propoxipirrolidin-3-il}amino)-2-oxoetil]-3-(trifluorometil)benzamida,

N-[2-({(3S,4S)-1-[4-Hidroxi-4-(6-metilpiridin-2-

il)ciclohexil]-4-propoxipirrolidin-3-il}amino)-2-oxoetil]-3-(trifluorometil)benzamida,

N-[2-({(3S,4S)-1-[4-Hidroxi-4-(6-metoxipiridin-2-il)ciclohexil]-4-propoxi-pirrolidin-3-il}amino)-2-oxoetil]-3-(trifluorometil)benzamida,

N-[2-({(3S,4S)-1-[4-Hidroxi-4-(1-oxidopiridin-3-il)ciclohexil]-4-propoxipirrolidin-3-il}amino)-2-oxoetil]-3-(trifluorometil)benzamida,

N-[2-({(3S,4S)-1-[4-Hidroxi-4-fenilciclohexil]-4-propoxipirrolidin-3-il}amino)-2-oxoetil]-3-(trifluorometil)benzamida,

N-[2-({(3S,4S)-1-[4-Hidroxi-4-(4-metoxifenil)ciclohexil]-4-propoxipirrolidin-3-il}amino)-2-oxoetil]-3-(trifluorometil)benzamida,

N-[2-({(3S,4S)-1-[4-Hidroxi-4-(3,4-metilenedioxifenil)ciclohexil]-4-propoxi-pirrolidin-3-il}amino)-2-oxoetil]-3-(trifluorometil)benzamida,

N-(2-Oxo-2-{[(3S,4S)-4-propoxi-1-(4-piridin-3-ilciclohexil)pirrolidin-3-il]amino-etil)-3-(trifluorometil)benzamida,

N-(2-Oxo-2-{[(3S,4S)-4-propoxi-1-(4-piridin-4-ilciclohexil)pirrolidin-3-il]amino}-etil)-3-(trifluorometil)benzamida,

N-[2-({(3S,4S)-1-[4-(3-Metil-1H-pirazol-1-il)ciclohexil]-4-propoxipirrolidin-3-il}amino)-2-oxoetil]-3-

(trifluorometil)benzamida,

N-[2-({(3S,4S)-1-[4-(3,5-Dimetil-1H-pirazol-1-il)ciclohexil]-4-propoxipirrolidin-3-il}amino)-2-oxoetil]-3-(trifluorometil)benzamida,

N-(2-Oxo-2-{[(3S,4S)-4-propoxi-1-(3H-espiro[2-benzofuran-1,1'-ciclohexan]-4'-il)pirrolidin-3-il]amino}etil)-3-(trifluorometil)benzamida,

N-(2-Oxo-2-{[(3S,4S)-4-propoxi-1-espiro[ciclohexan-1,1'-inden]-4-ilpirrolidin-3-il]amino}etil)-3-(trifluorometil)benzamida,

N-({(3R)-1-[4-Hidroxi-4-(6-metoxi-piridin-3-il)-ciclohexil]-pirrolidin-3-ilcarbamoil}-metil)-3-trifluorometil-benzamida,

N-(2-{[(3R)-1-(4-Hidroxi-4-piridin-2-ilciclohexil)pirrolidin-3-il]amino}-2-oxoetil)-3-(trifluorometil)benzamida,

N-[2-({(3R)-1-[4-(6-Azetidin-1-ilpiridin-3-il)-4-hidroxiciclohexil]pirrolidin-3-il}amino)-2-oxoetil]-3-(trifluorometil)benzamida,

N-[2-({(3R)-1-[4-(5-cianopiridin-2-il)-4-hidroxiciclohexil]pirrolidin-3-il]amino)-2-oxoetil]-3-(trifluorometil)benzamida,

N-[2-({(3R)-1-[4-(6-cianopiridin-3-il)-4-hidroxiciclohexil]pirrolidin-3-il}amino)-2-oxoetil]-3-(trifluorometil)benzamida,

N-{2-[((3R)-1-{trans-4-hidroxi-4-[5-(metoximetil)piridin-2-il]ciclohexil}-pirrolidin-3-il)amino]-2-oxoetil}-3-(trifluorometil)benzamida,

N-{2-[((3R)-1-{4-Hidroxi-4-[5-(1-hidroxi-1-metiletil)piridin-2-il]ciclohexil}-pirrolidin-3-il)amino]-2-oxoetil}-3-(trifluorometil)benzamida,

N-(2-{[(3R)-1-(4-{5-[(Dimetilamino)metil]piridin-2-il}-4-hidroxiciclohexil)-pirrolidin-3-il]amino}-2-oxoetil)-3-(trifluorometil)benzamida,

N-(2-{[(3R)-1-(4-Hidroxi-4-piridin-3-ilciclohexil)pirrolidin-3-il]amino}-2-oxoetil)-3-(trifluorometil)benzamida,

N-(2-{[(3R)-1-(4-Hidroxi-4-piridin-4-ilciclohexil)pirrolidin-3-il]amino}-2-oxoetil)-3-(trifluorometil)benzamida,

N-[2-({(3R)-1-[4-Hidroxi-4-(6-metilpiridin-2-il)ciclohexil]pirrolidin-3-il}amino)-2-oxoetil]-3-(trifluorometil)benzamida,

N-[2-({(3R)-1-[4-Hidroxi-4-(5-metilpiridin-2-il)ciclohexil]pirrolidin-3-il}amino)-2-oxoetil]-3-(trifluorometil)benzamida,

N-[2-({(3R)-1-[4-Hidroxi-4-(4-metilpiridin-2-il)ciclohexil]pirrolidin-3-il}amino)-2-oxoetil]-3-(trifluorometil)benzamida,

N-[2-({(3R)-1-[4-Hidroxi-4-(1-oxidopiridin-2-

il)ciclohexil]pirrolidin-3-il}amino)-2-oxoetil]-3-(trifluorometil)benzamida,

N-[2-({(3R)-1-[4-Hidroxi-4-(1-oxidopiridin-3-il)ciclohexil]pirrolidin-3-il}amino)-2-oxoetil]-3-(trifluorometil)benzamida,

N-[2-({3R)-1-[4-Hidroxi-4-(1-oxidopiridin-4-il)ciclohexil]pirrolidin-3-il}amino)-2-oxoetil]-3-(trifluorometil)benzamida,

N-[2-({(3R)-1-[4-Hidroxi-4-(6-metoxipiridin-2-il)ciclohexil]pirrolidin-3-il}amino)-2-oxoetil]-3-(trifluorometil)benzamida,

N-[2-({(3R)-1-[4-Hidroxi-4-(quinolin-4-il)ciclohexil]pirrolidin-3-il}amino)-2-oxoetil]-3-(trifluorometil)benzamida,

N-[2-({(3R)-1-[4-(4-Cianofenil)-4-hidroxiciclohexil]pirrolidin-3-il}amino)-2-oxoetil]-3-(trifluorometil)benzamida,

N-[2-({(3R)-1-[4-(3-Cianofenil)-4-hidroxiciclohexil]pirrolidin-3-il}amino)-2-oxoetil]-3-(trifluorometil)benzamida,

N-(2-{[(3R)-1-(4-Hidroxi-4-{4-[(metilamino)carbonil]fenil}ciclohexil)pirrolidin-3-il]amino}-2-oxoetil)-3-(trifluorometil)benzamida,

N-(2-{[(3R)-1-(4-{4-[(Etilamino)carbonil]fenil}-4-hidroxiciclohexil)pirrolidin-3-il]amino}-2-oxoetil)-3-

(trifluorometil)benzamida,

N-(2-{[(3R)-1-(4-Hidroxi-4-{4-[(isopropilamino)carbonil]fenil}ciclohexil)-pirrolidin-3-il]amino}-2-oxoetil)-3-(trifluorometil)benzamida,

N-(2-{[(3R)-1-(4-{4-[(tert-Butilamino)carbonil]fenil}-4-hidroxiciclohexil)-pirrolidin-3-il]amino}-2-oxoetil)-3-(trifluorometil)benzamida,

N-(2-{[(3R)-1-(4-{4-[(Dimetilamino)carbonil]fenil}-4-hidroxiciclohexil)-pirrolidin-3-il]amino}-2-oxoetil)-3-(trifluorometil)benzamida,

N-2-{[(3R)-1-(4-{4-[(Azetidin-1-il)carbonil]fenil}-4-hidroxiciclohexil)pirrolidin-3-il]amino}-2-oxoetil)-3-(trifluorometil)benzamida,

N-(2-{[(3R)-1-(4-Hidroxi-4-{4-[(pirrolidin-1-il)carbonil]fenil}ciclohexil)-pirrolidin-3-il]amino}-2-oxoetil)-3-(trifluorometil)benzamida,

N-(2-{[(3R)-1-(4-Hidroxi-4-{4-[(morfolin-4-il)carbonil]fenil}ciclohexil)-pirrolidin-3-il]amino}-2-oxoetil)-3-(trifluorometil)benzamida,

4-(1-Hidroxi-4-{(3R)-3-[({[3-(trifluorometil)benzoil]amino}acetil)amino]pirrolidin-1-il}ciclohexil)-N,N,2-trimetilbenzamida,

N-{2-[((3R)-1-{4-Hidroxi-4-[3-metil-4-(pirrolidin-1-ilcarbonil)fenil]ciclohexil}-pirrolidin-3-il)amino]-2-oxoetil}-3-(trifluorometil)benzamida,

2-Fluoro-4-(1-hidroxi-4-{(3R)-3-[({[3-(trifluorometil)benzoil]amino}acetil)amino]-pirrolidin-1-il}ciclohexil)-N,N-dimetilbenzamida,

N-[2-({(3R)-1-[4-Hidroxi-4-(4-{[(2,2,2-trifluoroetil)amino]carbonil}fenil)-ciclohexil]pirrolidin-3-il}amino)-2-oxoetil]-3-(trifluorometil)benzamida,

2-Fluoro-4-(1-hidroxi-4-{(3R)-3-[({[3-(trifluorometil)benzoil]amino}acetil)-amino]pirrolidin-1-il}ciclohexil)-N-metilbenzamida,

N-Etil-2-fluoro-4-(1-hidroxi-4-{(3R)-3-[({[3-(trifluorometil)benzoil]amino}acetil)-amino]pirrolidin-1-il}ciclohexil)benzamida,

3-(1-Hidroxi-4-{(3R)-3-[({[3-(trifluorometil)benzoil]amino}acetil)amino]pirrolidin-1-il}ciclohexil)-N-metilbenzamida,

3-(1-Hidroxi-4-{(3R)-3-[({[3-(trifluorometil)benzoil]amino}acetil)amino]pirrolidin-1-il}ciclohexil)-N,N-dimetilbenzamida,

3-(1-Hidroxi-4-{(3R)-3-[({[3-(trifluorometil)benzoil]amino}acetil)amino]pirrolidin-1-il}ciclohexil)-4-metoxi-N,N-dimetilbenzamida,

3-(1-Hidroxi-4-{(3R)-3-[({[3-(trifluorometil)benzoil]amino}acetil)amino]pirrolidin-1-il}ciclohexil)-4-metoxi-N-metilbenzamida,

N-[2-({(3R)-1-[4-hidroxi-4-(3-

{[(metilamino)carbonil]amino}fenil)ciclohexil]-pirrolidin-3-il}amino)-2-oxoetil]-3-(trifluorometil)benzamida,

N-[2-({(3R)-1-[4-Hidroxi-4-(6-morfolin-4-ilpiridin-3-il)ciclohexil]pirrolidin-3-il}amino)-2-oxoetil]-3-(trifluorometil)benzamida,

N-{2-[((3R)-1-{4-[6-(Dimetilamino)piridin-3-il]-4-hidroxiciclohexil}pirrolidin-3-il)amino]-2-oxoetil}-3-(trifluorometil)benzamida,

N-{2-[((3R)-1-{4-Hidroxi-4-[6-(isopropilamino)piridin-3-il]ciclohexil}pirrolidin-3-il)amino]-2-oxoetil}-3-(trifluorometil)benzamida,

N-{2-[((3R)-1-{4-Hidroxi4-[6-(pirrolidin-1-il)piridin-3-il]ciclohexil}pirrolidin-3-il)amino]-2-oxoetil}-3-(trifluorometil)benzamida,

N-{2-[((3R)-1-{4-[6-(Ciclopropilamino)piridin-3-il]-4-hidroxiciclohexil}pirrolidin-3-il)amino]-2-oxoetil}-3-(trifluorometil)benzamida,

N-[2-({(3R)-1-[4-(6-Etoxipiridin-3-il)-4-hidroxiciclohexil]pirrolidin-3-il}amino)-2-oxoetil]-3-(trifluorometil)benzamida,

N-{2-[((3R)-1-{4-[6-(2-Fluoroetoxi)piridin-3-il]-4-hidroxiciclohexil}pirrolidin-3-il)amino]-2-oxoetil}-3-(trifluorometil)benzamida,

N-{2-[((3R)-1-{4-[6-(2,2-Difluoroetoxi)piridin-3-il]-4-hidroxiciclohexil}pirrolidin-3-il)amino]-2-oxoetil}-3-

(trifluorometil)benzamida,

N-{2-[((3R)-1-{4-Hidroxi-4-[6-(2,2,2-trifluoroetoxi)piridin-3-il]ciclohexil}pirrolidin-3-il)amino]-2-oxoetil}-3-(trifluorometil)benzamida,

N-(2-{[(3R)-1-(4-Hidroxi-4-fenilciclohexil)pirrolidin-3-il]amino}-2-oxoetil)-3-(trifluorometil)benzamida,

N-[2-({(3R)-1-[4-Hidroxi-4-(4-metilfenil)ciclohexil]pirrolidin-3-il}amino)-2-oxoetil]-3-(trifluorometil)benzamida,

N-[2-({(3R)-1-[4-(4-Fluorofenil)-4-hidroxiciclohexil]pirrolidin-3-il}amino)-2-oxoetil]-3-(trifluorometil)benzamida,

N-[2-({(3R)-1-[4-(3-Fluorofenil)-4-hidroxiciclohexil]pirrolidin-3-il}amino)-2-oxoetil]-3-(trifluorometil)benzamida,

N-[2-({(3R)-1-[4-(2-Fluorofenil)-4-hidroxiciclohexil]pirrolidin-3-il}amino)-2-oxoetil]-3-(trifluorometil)benzamida,

N-[2-({(3R)-1-[4-(4-Bromofenil)-4-hidroxiciclohexil]pirrolidin-3-il}amino)-2-oxoetil]-3-(trifluorometil)benzamida,

N-[2-({(3R)-1-[4-(3-Bromofenil)-4-hidroxiciclohexil]pirrolidin-3-il}amino)-2-oxoetil]-3-(trifluorometil)benzamida,

N-[2-({(3R)-1-[4-(4-Clorofenil)-4-hidroxiciclohexil]pirrolidin-3-il}amino)-2-oxoetil]-3-(trifluorometil)benzamida,

N-[2-({(3R)-1-[4-(3-Clorofenil)-4-hidroxiciclohexil]pirrolidin-3-il}amino)-2-oxoetil]-3-(trifluorometil)benzamida,

N-[2-({(3R)-1-[4-Hidroxi-4-(4-yodofenil)ciclohexil]pirrolidin-3-il}amino)-2-oxoetil]-3-(trifluorometil)benzamida,

N-{2-[((3R)-1-{4-Hidroxi-4-[5-(pirrolidin-1-ilcarbonil)piridin-2-il]ciclohexil}pirrolidin-3-il)amino]-2-oxoetil}-3-(trifluorometil)benzamida,

N-{2-[((3R)-1-{4-Hidroxi-4-[5-(morfolin-4-ilcarbonil)piridin-2-il]ciclohexil}-pirrolidin-3-il)amino]-2-oxoetil]}-3-(trifluorometil)benzamida,

6-(1-Hidroxi-4-({(3R)-3-[({[3-(trifluorometil)benzoil]amino}acetil)amino]pirrolidin-1-il}ciclohexil)-N,N-dimetilnicotinamide,

N-[2-({(3R)-1-[4-Hidroxi-4-(4-{[(metilamino)carbonil]amino}fenil)ciclohexil]-pirrolidin-3-il}amino)-2-oxoetil]-3-(trifluorometil)benzamida,

N-{2-[((3R)-1-{4-Hidroxi-4-[6-(1-hidroxi-1-metiletil)piridin-3-il]ciclohexil}-pirrolidin-3-il)amino]-2-oxoetil}-3-(trifluorometil)benzamida,

N-{2-[((3R)-1-{4-Hidroxi-4-[4-(1-hidroxi-1-

metiletil)fenil]ciclohexil}-pirrolidin-3-il)amino]-2-oxoetil}-3-(trifluorometil)benzamida,

N-{2-[((3R)-1-{4-Hidroxi-4-[4-(metoximetil)fenil]ciclohexil}pirrolidin-3-il)amino]-2-oxoetil}-3-(trifluorometil)benzamida,

N-{2-[((3R)-1-{4-[3-Fluoro-4-(metoximetil)fenil]-4-hidroxiciclohexil}pirrolidin-3-il)amino]-2-oxoetil}-3-(trifluorometil)benzamida,

N-(2-{[(3R)-1-(4-{4-[(Dimetilamino)metil]fenil}-4-hidroxiciclohexil)pirrolidin-3-il]amino}-2-oxoetil)-3-(trifluorometil)benzamida,

N-(2-{[(3R)-1-(4-{4-[(Dimetilamino)metil]-3-fluorofenil}-4-hidroxiciclohexil)-pirrolidin-3-il]amino}-2-oxoetil)-3-(trifluorometil)benzamida,

N-[2-({3R)-1-[4-Hidroxi-4-(1H-indazol-5-il)ciclohexil]pirrolidin-3-il}amino)-2-oxoetil]-3-(trifluorometil)benzamida,

N-[2-({(3R)-1-[4-Hidroxi-4-(1-metil-1H-indazol-5-il)ciclohexil]pirrolidin-3-il}amino)-2-oxoetil]-3-(trifluorometil)benzamida,

N-[2-({(3R)-1-[4-Hidroxi-4-(2-metil-1H-indazol-5-il)ciclohexil]pirrolidin-3-il}amino)-2-oxoetil]-3-(trifluorometil)benzamida,

N,N-Dimetil-4-(4-{(3R)-3-[({[3-(trifluorometil)benzoil]amino}acetil)amino]-pirrolidin-1-

il}ciclohexil)benzamida,

N-(2-{[(3R)-1-(4-{4-[(Metilamino)carbonil]fenil}ciclohexil)pirrolidin-3-il]amino}-2-oxoetil)-3-(trifluorometil)benzamida,

N-(2-{[(3R)-1-(4-{4-[(Morfolin-4-il)carbonil]fenil}ciclohexil)pirrolidin-3-il]amino}-2-oxoetil)-3-(trifluorometil)benzamida,

N-(2-{[(3R)-1-(4-{4-[(Piperidin-1-il)carbonil]fenil}ciclohexil)pirrolidin-3-il]amino}-2-oxoetil)-3-(trifluorometil)benzamida,

N-{2-[((3R)-1-{4-[3-Fluoro-4-(pirrolidin-1-ilcarbonil)fenil]ciclohexil}pirrolidin-3-il)amino]-2-oxoetil}-3-(trifluorometil)benzamida,

N-{2-Oxo-2-[((3R)-1-{4-[5-(pirrolidin-1-ilcarbonil)piridin-2-il]ciclohexil}pirrolidin-3-il)amino]etil}-3-(trifluorometil)benzamida,

N,N-Dimetil-6-(4-{(3R)-3-[({[3-(trifluorometil)benzoil]amino}acetil)amino]-pirrolidin-1-il}ciclohexil)nicotinamida,

N-{2-[((3R)-1-{4-[5-(Morfolin-4-ilcarbonil)piridin-2-il]ciclohexil}pirrolidin-3-il)amino]-2-oxoetil}-3-(trifluorometil)benzamida,

N-(2-Oxo-2-{[(3R)-1-(4-piridin-2-ilciclohexil)pirrolidin-3-il]amino}etil)-3-(trifluorometil)benzamida,

N-(2-Oxo-2-{[(3R)-1-(4-piridin-3-

ilciclohexil)pirrolidin-3-il]amino}etil)-3-(trifluorometil)benzamida,

N-(2-Oxo-2-{[(3R)-1-(4-piridin-4-ilciclohexil)pirrolidin-3-il]amino}etil)-3-(trifluorometil)benzamida,

N-[2-({(3R)-1-[4-(1-Oxidopiridin-2-il)ciclohexil]pirrolidin-3-il}amino)-2-oxoetil]-3-(trifluorometil)benzamida,

N-[2-({(3R)-1-[4-(1-Oxidopiridin-3-il)ciclohexil]pirrolidin-3-il}amino)-2-oxoetil]-3-(trifluorometil)benzamida,

N-[2-({(3R)-1-[4-(1-Oxidopiridin-4-il)ciclohexil]pirrolidin-3-il}amino)-2-oxoetil]-3-(trifluorometil)benzamida,

N-[2-({(3R)-1-[4-(Quinolin-4-il)ciclohexil]pirrolidin-3-il}amino)-2-oxoetil]-3-(trifluorometil)benzamida,

N-[2-({(3R)-1-[4-(6-metoxipiridin-3-il)ciclohexil]pirrolidin-3-il}amino)-2-oxoetil]-3-(trifluorometil)benzamida,

N-[2-({(3R)-1-[4-(6-Morfolin-4-ilpiridin-3-il)ciclohexil]pirrolidin-3-il}amino)-2-oxoetil]-3-(trifluorometil)benzamida,

N-(2-{[(3R)-1-(4-[4-[(Dimetilamino)metil]fenil}ciclohexil)pirrolidin-3-il]amino}-

2-oxoetil)-3-(trifluorometil)benzamida,

N-(2-{[(3R)-1-(4-{5-[(Dimetilamino)metil]piridin-2-il}ciclohexil)pirrolidin-3-il]amino}-2-oxoetil)-3-(trifluorometil)benzamida,

N-(2-{[(3R)-1-(4-{5-[(Dimetilamino)carbonil]piridin-2-il}ciclohexil)pirrolidin-3-il]amino}-2-oxoetil)-3-(trifluorometil)benzamida,

N-(2-{[(3R)-1-(4-{4-[Hidroxi(piridin-3-il)metil]fenil}ciclohexil)pirrolidin-3-il]amino}-2-oxoetil)-3-(trifluorometil)benzamida,

N-(2-{[(3R)-1-(4-{6-[Hidroxi(piridin-3-il)metil]piridin-3-il}ciclohexil)pirrolidin-3-il]amino}-2-oxoetil)-3-(trifluorometil)benzamida,

N,N-Dimetil-5-(4-{(3R)-3-[({[3-(trifluorometil)benzoil]amino}acetil)amino]-pirrolidin-1-il}ciclohexil)piridin-2-carboxamida,

N-(2-{[(3R)-1-(4-{4-[(4-Hidroxipiperidin-1-il)carbonil]fenil}ciclohexil)pirrolidin-3-il]amino}-2-oxoetil)-3-(trifluorometil)benzamida,

N-(2-{[(3R)-1-(4-{4-[(3-Hidroxipiperidin-1-il)carbonil]fenil}ciclohexil)pirrolidin-3-il]amino}-2-oxoetil)-3-(trifluorometil)benzamida,

N-(2-{[(3R)-1-(4-{4-[(4-Metoxipiperidin-1-il)carbonil]fenil}ciclohexil)pirrolidin-3-il]amino}-2-oxoetil)-3-(trifluorometil)benzamida,

N-(2-{[(3R)-1-(4-{4-[(3-Metoxipiperidin-1-il)carbonil]fenillciclohexil)pirrolidin-3-il]amino}-2-oxoetil)-3-(trifluorometil)benzamida,

N-(2-{[(3R)-1-(4-{5-[(4-Metoxipiperidin-1-il) carbonil]piridin-2-il}ciclohexil)-pirrolidin-3-il]amino}-2-oxoetil)-3-(trifluorometil)benzamida,

N-(2-{[(3R)-1-(4-{6[(4-Metoxipiperidin-1-il)carbonil]piridin-3-il}ciclohexil)-pirrolidin-3-il]amino}-2-oxoetil)-3-(trifluorometil)benzamida,

N-(2-Oxo-2-{[(3R)-1-(4-fenoxiciclohexil)pirrolidin-3-il]amino}etil)-3-(trifluorometil)benzamida,

N-[2-({(3R)-1-[4-(Benciloxi)ciclohexil]pirrolidin-3-il}amino)-2-oxoetil]-3-(trifluorometil)benzamida,

N-(2-{[(3R)-1-(4,4-Difenilciclohexil)pirrolidin-3-il]amino}-2-oxoetil)-3-(trifluorometil)benzamida,

N-(3R)-1-[trans-2-(Benciloxi)ciclohexil]pirrolidin-3-il}amino)-2-oxoetil]-3-(trifluorometil)benzamida,

N-(3R)-1-[cis-2-(Benzoilamino)ciclohexil]pirrolidin-3-il}amino)-2-oxoetil]-3-(trifluorometil)benzamida,

N-{2-Oxo-2-[((3R)-1-{cis-2-[(fenilacetil)amino]-ciclohexil}pirrolidin-3-il)amino]etil}-3-(trifluorometil)benzamida,

N-(3R)-1-[cis-2-(Bencilamino)ciclohexil]pirrolidin-3-il}amino)-2-oxoetil]-3-(trifluorometil)benzamida,

N-[2-({(3R)-1-[4-Hidroxi-4-(1,3-tiazol-2-

il)ciclohexil]pirrolidin-3-il}amino)-2-oxoetil]-3-(trifluorometil)benzamida,

N-[2-({(3R)-1-[4-(5-Etil-1,3-tiazol-2-il)-4-hidroxiciclohexil]pirrolidin-3-il}amino)-2-oxoetil]-3-(trifluorometil)benzamida,

2-(1-Hidroxi-4-{(3R)-3-[({[3-(trifluorometil)benzoil]amino}acetil)amino]pirrolidin-1-il}ciclohexil)-N-metil-1,3-tiiazol-5-carboxamide,

3-(Trifluorometil)-N-[2-({(3R)-1-[4-hidroxi-4-(1,3-tiazol-5-il)ciclohexil]pirrolidin-3-il}amino)-2-oxoetil]benzamida,

[5-(1-Hidroxi-4-{(3R)-3-[({[3-(trifluorometil)benzoil]amino}acetil)amino]-pirrolidin-1-il}ciclohexil)-1,3-tiazol-2-il]carbamato de etilo,

N-[2-({(3R)-1-[4-Hidroxi-4-(2-isopropil-1,3-tiazol-5-il)ciclohexil]pirrolidin-3-il}amino)-2-oxoetil]-3-(trifluorometil)benzamida,

N-[2-({(3R)-1-[4-Hidroxi-4-(5-piridin-3-il-1,3-tiazol-2-il)ciclohexil]pirrolidin-3-il}amino)-2-oxoetil]-3-(trifluorometil)benzamida,

N-{2-[((3R)-1-{4-Hidroxi-4-[5-(morfolin-4-ilcarbonil)-1,3-tiazol-2-il]ciclohexil}pirrolidin-3-il)amino]-2-oxoetil}-3-(trifluorometil)benzamida,

2-(1-Hidroxi-4-{(3R)-3-[({[3-(trifluorometil)bencil]amino}acetil)amino]pirrolidin-1-

il}ciclohexil)-1,3-tiazol-5-carboxamida,

2-(1-Hidroxi-4-{(3R)-3-[({[3-(trifluorometil)benzoil]amino}acetil)amino]pirrolidin-1-il}ciclohexil)-N,N-dimetil-1,3-tiazol-5-carboxamida,

N-{2-[((3R)-1-{4-Hidroxi-4-[5-(pirrolidin-1-ilcarbonil)-1,3-tiazol-2-il]ciclohexil}-pirrolidin-3-il)amino]-2-oxoetil}-3-(trifluorometil)benzamida,

N-[2-({(3R)-1-[4-(5-Alil-1,3-tiazol-2-il)-4-hidroxiciclohexil]pirrolidin-3-il}amino)-2-oxoetil]-3-(trifluorometil)benzamida,

N-[2-({(3R)-1-[4-Hidroxi-4-(5-propil-1,3-tiazol-2-il)ciclohexil]pirrolidin-3-il}amino)-2-oxoetil]-3-(trifluorometil)benzamida,

N-Etil-2-(1-hidroxi-4-{(3R)-3-[({[3-(trifluorometil)benzoil]amino}acetil)amino]-pirrolidin-1-il}ciclohexil)-1,3-tiazol-5-carboxamid,

N-[2-({(3R)-1-[4-Hidroxi-4-(5-fenil-1,3-tiazol-2-il)ciclohexil]pirrolidin-3-il}amino)-2-oxoetil]-3-(trifluorometil)benzamida,

N-[2-({(3R)-1-[4-Hidroxi-4-(5-metil-1,3-tiazol-2-il)ciclohexil]pirrolidin-3-il}amino)-2-oxoetil]-3-(trifluorometil)benzamida,

N-[2-({(3R)-1-[4-Hidroxi-4-(5-hidroximetil-1,3-tiazol-2-il)ciclohexil]pirrolidin-3-il}amino)-2-oxoetil]-3-(trifluorometil)benzamida,

N-{2-[((3R)-1-{4-Hidroxi-4-[5-(1-hidroxi-1-metiletil)-1,3-tiazol-2-il]ciclohexil}pirrolidin-3-il)amino]-2-oxoetil}-3-(trifluorometil)benzamida,

N-[2-({(3R)-1-[4-Hidroxi-4-(5-metoximetil-1,3-tiazol-2-il)ciclohexil]pirrolidin-3-il}amino)-2-oxoetil]-3-(trifluorometil)benzamida,

N-[2-({(3R)-1-[4-Hidroxi-4-(5-piridin-2-il-1,3-tiazol-2-il)ciclohexil]pirrolidin-3-il}amino)-2-oxoetil]-3-(trifluorometil)benzamida,

N-[2-({(3R)-1-[4-Hidroxi-4-(2-pirrolidin-1-il-1,3-tiazol-4-il)ciclohexil]pirrolidin-3-il}amino)-2-oxoetil]-3-(trifluorometil)benzamida,

N-[2-({(3R)-1-[4-Hidroxi-4-(2-morfolin-4-il-1,3-tiazol-4-il)ciclohexil]pirrolidin-3-il}amino)-2-oxoetil]-3-(trifluorometil)benzamida,

N-[2-({(3R)-1-[4-Hidroxi-4-(2-metil-1,3-tiazol-5-il)ciclohexil]pirrolidin-3-il}amino)-2-oxoetil]-3-(trifluorometil)benzamida,

N-{2-[((3R)-1-{4-Hidroxi-4-[2-(1-hidroxi-1-metiletil)-1,3-tiazol-5-il]ciclohexil}pirrolidin-3-il)amino]-2-oxoetil}-3-(trifluorometil)benzamida,

N-[2-({(3R)-1-[4-Hidroxi-4-(2-pirrolidin-1-il-1,3-tiazol-5-il)ciclohexil]pirrolidin-3-il}amino)-2-oxoetil]-3-(trifluorometil)benzamida,

N-[2-({(3R)-1-[4-(2-Etoxi-1,3-tiazol-5-il)-4-

hidroxiciclohexil]pirrolidin-3-il}amio)-2-oxoetil]-3-(trifluorometil)benzamida,

N-[2-({(3R)-1-[4-(2-Etil-1,3-tiazol-5-il)-4-hidroxiciclohexil]pirrolidin-3-il}amino)-2-oxoetil]-3-(trifluorometil)benzamida,

N-{2-[((3R)-1-{4-Hidroxi-4-[2-(pirrolidin-1-ilmetil)-1,3-tiazol-5-il]ciclohexil}pirrolidin-3-il)amino]-2-oxoetil}-3-(trifluorometil)benzamida,

N-{2-[((3R)-1-{4-Hidroxi-4-[2-(morfolin-4-il)-1,3-tiazol-5-il]ciclohexil}pirrolidin-3-il)amino]-2-oxoetil}-3-(trifluorometil)benzamida,

N-{2-((3R)-1-{4-Hidroxi-4-[2-(metoximetil)-1,3-tiazol-5-il]ciclohexil}pirrolidin-3-il)amino]-2-oxoetil}-3-(trifluorometil)benzamida,

N-[2-({(3R)-1-[4-Hidroxi-4-(2-isobutil-1,3-tiazol-5-il)ciclohexil]pirrolidin-3-il}amino)-2-oxoetil]-3-(trifluorometil)benzamida,

N-Etil-5-(1-hidroxi-4-{(3R)-3-[({[3-(trifluorometil)benzoil]amino}acetil)amino]-pirrolidin-1-il}ciclohexil)-1,3-tiazol-2-carboxamida,

N-{2-[((3R)-1-{4-Hidroxi4-[2-(pirrolidin-1-ilcarbonil)-1,3-tiazol-5-il]ciclohexil}pirrolidin-3-il)amino]-2-oxoetil}-3-(trifluorometil)benzamida,

N-{2-[((3R)-1-{4-Hidroxi-4-[2-(morfolin-4-ilcarbonil)-1,3-tiazol-5-il]ciclohexil}pirrolidin-3-

il)amino]-2-oxoetil}-3-(trifluorometil)benzamida,

N-[2-({(3R)-1-[4-Hidroxi-4-(2-piridin-3-il-1,3-tiazol-5-il)ciclohexil]pirrolidin-3-il}amino)-2-oxoetil]-3-(trifluorometil)benzamida,

N-[2-({(3R)-1-[4-Hidroxi-4-(2-piridin-2-il-1,3-tiazol-5-il)ciclohexil]pirrolidin-3-il}amino)-2-oxoetil]-3-(trifluorometil)benzamida,

N-[2-({(3R)-1-[4-Hidroxi-4-(4-metil-1,3-tiazol-2-il)ciclohexil]pirrolidin-3-il}amino)-2-oxoetil]-3-(trifluorometil)benzamida,

N-[2-({(3R)-1-[4-(1,3-Benzotiazol-2-il)-4-hidroxiciclohexil]pirrolidin-3-il}amino)-2-oxoetil]-3-(trifluorometil)benzamida,

N-[2-Oxo-2-({(3R)-1-[4-(1,3-tiazol-2-il)ciclohexil]pirrolidin-3-il}amino)etil]-3-(trifluorometil)benzamida,

N-{2-Oxo-2-[((3R)-1-{4-[5-(pirrolidin-1-ilcarbonil)-1,3-tiazol-2-il]ciclohexil}-pirrolidin-3-il)amino]etil}-3-(trifluorometil)benzamida,

N-[2-Oxo-2-({(3R)-1-[4-(2-tienil)ciclohexil]pirrolidin-3-il}amino)etil]-3-(trifluorometil)benzamida,

3-(Trifluorometil)-N-{2-[((3R)-1-{4-[5-(Metoximetil)-1,3-tiazol-2-il]ciclohexil}-pirrolidin-3-il)amino]-2-oxoetil}benzamida,

3-(Trifluorometil)-N-{2-[((3R)-1-{4-[5-(morfolin-4-

ilcarbonil)-1,3-tiazol-2-il]ciclohexil}pirrolidin-3-il)amino]-2-oxoetil}benzamida,

N-{(3R)-1-[4-Hidroxi-4-(2-isopropil-1,3-tiazol-5-il)ciclohexil]pirrolidin-3-il}-4-oxo-4-[3-(trifluorometil)fenil]butanamida,

4-[3-(Trifluorometil)fenil]-N-((3R)-1-{4-hidroxi-4-[5-(metoximetil)-1,3-thiazol-2-il]ciclohexil}pirrolidin-3-il)-4-oxobutanamida,

4-[3-(Trifluorometil)fenil]-N-((3R)-1-{4-hidroxi-4-[5-(metoximetil)-1,3-tiazol-2-il]ciclohexil}pirrolidin-3-il)-4-oxobutanamida,

N-((3R)-1-{4-Hidroxi-4-[5-(metoximetil)-1,3-tiazol-2-il]-4-hidroxi-ciclohexil}pirrolidin-3-il)-4-[3-(trifluorometil)fenil]butanamida,

N-((3R)-1-{4-[5-(Metoximetil)-1,3-tiazol-2-il]-4-hidroxiciclohexil}pirrolidin-3-il)-2-({[3-(trifluorometil)fenil]sulfonil}amino)acetamida,

N-((3R)-1-{4-Hidroxi-4-[2-(metoximetil)-1,3-tiazol-5-il]ciclohexil}pirrolidin-3-il)-3-[3-(trifluorometil)fenil]-4,5-dihidroisoxazol-5-carboxamida,

(4Z) y (4E)-4-(Hidroxiimino)-N-((3R)-1-{4-hidroxi-4-[5-(metoximetil)-1,3-tiazol-2-il]ciclohexil}pirrolidin-3-il)-4-[3-(trifluorometil)fenil]butanamida,

(4Z) y (4E)-4-(Etoxiimino)-N-((3R)-1-{4-Hidroxi-4-[5-(metoximetil)-1,3-tiazol-2-il]ciclohexil}pirrolidin-3-il)-

4-[3-(trifluorometil)fenil]butanamida,

N-[2-({(3R)-1-[4-Fluoro-4-(1,3-tiazol-2-il)ciclohexil]pirrolidin-3-il}amino)-2-oxoetil]-3-(trifluorometil)benzamida,

N-(2-{[(3R)-1-(4-Fluoro-4-piridin-3-ilciclohexil)pirrolidin-3-il]amino}-2-oxoetil)-3-(trifluorometil)benzamida,

N-[2-({(3R)-1-[4-Fluoro-4-(6-metoxipiridin-3-il)ciclohexil]pirrolidin-3-il}amino)-2-oxoetil]-3-(trifluorometil)benzamida,

N-[2-({(3R)-[(1-{4-Fluoro-4-[6-(1,3-oxazol-2-il)piridin-3-il]ciclohexil}pirrolidin-3-il)amino]-2-oxoetil}-3-(trifluorometil)benzamida,

N-(2-{[(3R)-1-(4-Fluoro-4-{4-[(metilamino)carbonil]fenil}ciclohexil)-pirrolidin-3-il]amino}-2-oxoetil)-3-(trifluorometil)benzamida,

N-(2-{[(3R)-1-(4-Hidroxi-4-pirimidin-5-ilciclohexil)pirrolidin-3-il]amino}-2-oxoetil)-3-(trifluorometil)benzamida,

N-{[(R)-1-(4-Hidroxi-4-pirimidin-2-il-ciclohexil)-pirrolidin-3-ilcarbamoil]-metil}-3-trifluorometil-benzamida,

N-[2-({(3R)-1-[4-Hidroxi-4-piridazin-3-il-ciclohexil]pirrolidin-3-il}amino)-2-oxoetil]-3-(trifluorometil)benzamida,

N-(2-{[(3R)-1-(4-Hidroxi-4-pirazin-2-

ilciclohexil)pirrolidin-3-il]amino}-2-oxoetil)-3-(trifluorometil)benzamida,

N-(2-{[(3R)-1-(4-Hidroxi-4-pirazin-2-ilciclohexil)pirrolidin-3-il]amino}-2-oxoetil)-3-(trifluorometil)benzamida,

N-(2-{[(3R)-1-{4-[2-(2-Fluoroetoxi)pirimidin-5-il]-4-hidroxiciclohexil}pirrolidin-3-il)amino]-2-oxoetil}-3-(trifluorometil)benzamida,

N-[2-({(3R)-1-[4-Hidroxi-4-(2-metoxipirimidin-5-il)ciclohexil]pirrolidin-3-il}amino)-2-oxoetil]-3-(trifluorometil)benzamida,

N-(2-{[(3R)-1-(4-Hidroxi-4-pirimidin-4-ilciclohexil)pirrolidin-3-il]amino}-2-oxoetil)-3-(trifluorometil)benzamida,

N-[2({(3R)-1-(4-Hidroxi-4-(4-pirimidin-5-ilfenil)ciclohexil]pirrolidin-3-il}amino)-2-oxoetil]-3-(trifluorometil)benzamida,

N-[2-({(3R)-1-[4-Hidroxi-4-(4-oxazol-2-ilfenil)ciclohexil]pirrolidin-3-il}amino)-2-oxoetil]-3-(trifluorometil)benzamida,

N-[2-({(3R)-1-[4-Hidroxi-4-(4-1H-imidazol-1-ilfenil)ciclohexil]pirrolidin-3-il}amino)-2-oxoetil]-3-(trifluorometil)benzamida,

N-[2-({(3R)-1-[4-Hidroxi-4-(4-morfolin-4-ilfenil)ciclohexil]pirrolidin-3-il}amino)-2-oxoetil]-3-

(trifluorometil)benzamida,

N-[2-({(3R)-1-[4-Hidroxi-4-(5-(pirazin-2-il)piridin-2-il)ciclohexil]pirrolidin-3-il}amino)-2-oxoetil]-3-(trifluorometil)benzamida,

N-{2-[((3R)-1-{4-Hidroxi-4-[4-(1-metil-1H-imidazol-5-il)fenil]ciclohexil}-pirrolidin-3-il)amino]-2-oxoetil}-3-(trifluorometil)benzamida,

N-{2-[((3R)-1-{4-[4-(4,6-Dimetilpirimidin-5-il)fenil]-4-hidroxiciclohexil}-pirrolidin-3-il)amino]-2-oxoetil}-3-(trifluorometil)benzamida,

N-[2-({(3R)-1-[4-(6-Bromopiridin-3-il)-4-hidroxiciclohexil]pirrolidin-3-il}amino)-2-oxoetil]-3-(trifluorometil)benzamida,

N-[2-({(3R)-1-[4-(5-Bromopiridin-2-il)-4-hidroxiciclohexil]pirrolidin-3-il}amino)-2-oxoetil]-3-(trifluorometil)benzamida,

N-{2-[((3R)-1-{4-Hidroxi-4-[4'-(metilsulfonil)bifenil-4-il]ciclohexil}pirrolidin-3-il)amino]-2-oxoetil}-3-(trifluorometil)benzamida,

N-{2-[((3R)-1-{4-Hidroxi-4-[3'-(metilsulfonil)bifenil-4-il]ciclohexil}pirrolidin-3-il)amino]-2-oxoetil}-3-(trifluorometil)benzamida,

N-{2-[((3R)-1-{4-[4-(2,3-Dihidro-1,4-benzodioxin-6-il)fenil]-4-hidroxiciclohexil}-pirrolidin-3-il)amino]-2-oxoetil}-3-(trifluorometil)benzamida,

N-{2-[((3R)-1-{4-[4'-(Dimetilamino)bifenil-4-il]-4-hidroxiciclohexil}pirrolidin-3-il)amino]-2-oxoetil}-3-(trifluorometil)benzamida,

N-[2-({(3R)-1-[4-Hidroxi-4-(4-piridin-3-ilfenil)ciclohexil]pirrolidin-3-il}amino)-2-oxoetil]-3-(trifluorometil)benzamida,

N-{2-[((3R)-1-{4-Hidroxi-4-[4-(1H-pirazol-4-il)fenil]ciclohexil}pirrolidin-3-il)amino]-2-oxoetil}-3-(trifluorometil)benzamida,

N-[2-({(3R)-1-[4-(3,3'-Bipiridin-6-il)-4-hidroxiciclohexil]pirrolidin-3-il}amino)-2-oxoetil]-3-(trifluorometil)benzamida,

N-[2-({3R)-1-[4-(3,4'-Bipiridin-6-il)-4-hidroxiciclohexil]pirrolidin-3-il}amino)-2-oxoetil]-3-(trifluorometil)benzamida,

N-{2-[((3R)-1-{4-[5-(3-Acetilfenil)piridin-2-il]-4-hidroxiciclohexil}pirrolidin-3-il)amino]-2-oxoetil}-3-(trifluorometil)benzamida,

N-{2-[((3R)-1-{4-[5-(3-Dimehtilaminofenil)piridin-2-il]-4-hidroxiciclohexil}pirrolidin-3-il)amino]-2-oxoetil}-3-(trifluorometil)benzamida,

N-(2-{[(3R)-1-(4-Hidroxi-4-{5-[4-(trifluorometil)fenil]piridin-2-il}ciclohexil)pirrolidin-3-il]amino}-2-oxoetil)-3-(trfluorometil)benzamida,

N-(2-{[(3R)-1-(4-Hidroxi-4-{5-[4-

(metilsulfonil)fenil]piridin-2-il}ciclohexil)pirrolidin-3-il]amino}-2-oxoetil)-3-(trifluorometil)benzamida,

N-{2-[((3R)-1-{4-Hidroxi-4-[5-(4-metoxifenil)piridin-2-il]ciclohexil}pirrolidin-3-il)amino]-2-oxoetil}-3-(trifluorometil)benzamida,

N-{2-[((3R)-1-{4-Hidroxi-4-[5-(3-metoxifenil)piridin-2-il]ciclohexil}pirrolidin-3-il)amino]-2-oxoetil}-3-(trifluorometil)benzamida,

N-(2-{[(3R)-1-(4-{5-[3-(Aminocarbonil)fenil]piridin-2-il}-4-hidroxiciclohexil)-pirrolidin-3-il]amino}-2-oxoetil)-3-(trifluorometil)benzamida,

N-{2-[((3R)-1-{4-[5-(4-Fluorofenil)piridin-2-il]-4-hidroxiciclohexil}pirrolidin-3-il)amino]-2-oxoetil}-3-(trifluorometil)benzamida,

N-{2-[((3R)-1-{4-[5-(3,4-Difluorofenil)piridin-2-il]-4-hidroxiciclohexil}pirrolidin-3-il)amino]-2-oxoetil}-3-(trifluorometil)benzamida,

N-{2-[((3R)-1-{4-[5-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)piridin-2-il]-4-hidroxiciclohexil}-pirrolidin-3-il)amino]-2-oxoetil}-3-(trifluorometil)benzamida,

N-{2-[((3R)-1-{4-Hidroxi-4-[5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)piridin-2-il]ciclohexil}-pirrolidin-3-il)amino]-2-oxoetil}-3-(trifluorometil)benzamida,

N-{2-[((3R)-1-{4-Hidroxi-4-[5-(1H-pirazol-4-il)piridin-2-il]ciclohexil}pirrolidin-3-il)amino]-2-oxoetil}-

3-(trfluorometil)benzamida,

N-{2-[((3R)-1-{4-[5-(1-Benzofuran-2-il)piridin-2-il]-4-hidroxiciclohexil}pirrolidin-3-il)amino]-2-oxoetil}-3-(trifluorometil)benzamida,

N-{2-[((3R)-1-{4-[5-(1,3-Benzodioxol-5-il)piridin-2-il]-4-hidroxiciclohexil}-pirrolidin-3-il)amino]-2-oxoetil}-3-(trifluorometil)benzamida,

N-{2-[((3R)-1-{4-[5-(2-Formilfenil)piridin-2-il]-4-hidroxiciclohexil}pirrolidin-3-il)amino]-2-oxoetil}-3-(trfiluorometil)benzamida,

N-{2-[((3R)-1-{4-Hidroxi-4-[5-(1,3-oxazol-2-il)piridin-2-il]ciclohexil}pirrolidin-3-il)amino]-2-oxoetil}-3-(trfluorometil)benzamida,

N-{2-[((3R)-1-{4-Hidroxi-4-[6-(1,3-oxazol-2-il)-piridin-3-il]ciclohexil}pirrolidin-3-il)amino]-2-oxoetil}-3-(trfiluorometil)benzamida,

N-{2-[((3R)-1-{4-Hidroxi-4-[4-(1,3-tiazol-2-il)fenil]ciclohexil}pirrolidin-3-il)amino]-2-oxoetil}-3-(trifluorometil)benzamida,

N-{2-[((3R)-1-{4-Hidroxi-4-[5-(1,3-tiazol-2-il)piridin-2-il]ciclohexil}pirrolidin-3-il)amino]-2-oxoetil}-3-(trfiluorometil)benzamida,

N-{2-[((3R)-1-{4-Hidroxi-4-[6-(1,3-tiazol-2-il)piridin-3-il]ciclohexil}pirrolidin-3-il)amino]-2-oxoetil}-3-(trifluorometil)benzamida,

N-{2-[((3R)-1-{4-Hidroxi-4-[5-(1H-imidazol-1-il)piridin-2-il]ciclohexil}pirrolidin-3-il)amino]-2-oxoetil}-3-(trfiluorometil)benzamida,

N-{2-[((3R)-1-{4-Hidroxi-4-[6-(1H-imidazol-1-il)piridin-3-il]ciclohexil}pirrolidin-3-il)amino]-2-oxoetil}-3-(trifluorometil)benzamida,

N-[2-({(3R)-1-[4-Hidroxi-4-(6-fenilpiridin-3-il)ciclohexil]pirrolidin-3-il}amino)-2-oxoetil]-3-(trifluorometil)benzamida,

N-[2-({(3R)-1-[4-Hidroxi-4-(5-pyrimidin-5-ilpiridin-2-il)ciclohexil]pirrolidin-3-il}amino)-2-oxoetil]-3-(trifluorometil)benzamida,

N-[2-({(3R)-1-[4-Hidroxi-4-(5-pirimidin-2-ilpiridin-2-il)ciclohexil]pirrolidin-3-il}amino)-2-oxoetil]-3-(trifluorometil)benzamida,

N-(2-{[(3R)-1-(4-{5-[3-(Aminocarbonil)fenil]fenil}piridin-2-il}-4-hidroxiciclohexil)-pirrolidin-3-il]amino}-2-oxoetil)-3-(trifluorometil)benzamida,

N-{2-[((3R)-1-{4-Hidroxi-4-[4-(1-metil-1H-imidazol-4-il)fenil]ciclohexil}-pirrolidin-3-il)amino]-2-oxoetil}-3-(trifluorometil)benzamida,

N-{2-[((3R)-1-{4-Hidroxi-4-[4-(1H-imidazol-4-il)fenil]ciclohexil}pirrolidin-3-il)amino]-2-oxoetil}-3-(trifluorometil)benzamida,

N-(2-{[(3R)-1-(4-Hidroxi-4-{5-[2-(hidroximetil) fenil]piridin-2-il}ciclohexil)-pirrolidin-3-il]amino}-2-oxoetil)-3-(trifluorometil)benzamida,

N-{2-[((3R)-1-{4-Hidroxi-4-[2'-(hidroximetil)bifenil-4-il]ciclohexil}pirrolidin-3-il)amino]-2-oxoetil}-3-(trifluorometil)benzamida,

N-[2-({(3R)-1-[4-(5-{2-[(Dimetilamino)metil]fenil}piridin-2-il)-4-hidroxi-ciclohexil]pirrolidin-3-il}amino)-2-oxoetil]-3-(trifluorometil)benzamida,

N-(2-{[(3R)-1-(4-{2'-[(Dimetilamino)metil]bifenil-4-il}-4-hidrox-ilciclohexil)pirrolidin-3-il]amino}-2-oxoetil)-3-(trifluorometil)benzamida,

N-[2-({(3R)-1-[4-(Benzoilamino)ciclohexil]pirrolidin-3-il}amino)-2-oxoetil]-3-(trifluorometil)benzamida,

N-(4-{(3R)-3-[(2-{[3-(Trifluorometil)benzoil]amino}acetil)amino]pirrolidin-1-il}ciclohexil)piridin-2-carboxamida,

N-(4-{(3R)-3-[(2-{[3-(Trifluorometil)benzoil]amino}acetil)amino]pirrolidin-1-il}ciclohexil)piridine-3-carboxamide,

N-(4-{(3R)-3-[(2-{[3-(Trifluorometil)benzoil]amino}acetil)amino]pirrolidin-1-il}ciclohexil)piridine-4-carboxamide,

6-Metil-N-(4-{(3R)-3-[({[3-(trifluorometil)benzoil]amino}acetil)amino]pirrolidin-1-il}ciclohexil)piridin-2-carboxamida,

5-Metil-N-(4-{(3R)-3-[({[3-(trifluorometil)benzoil]amino}acetil)amino]pirrolidin-1-il}ciclohexil)piridin-2-carboxamida,

4-Metil-N-(4-{(3R)-3-[({[3-(trifluorometil)benzoil]amino}acetil)amino]pirrolidin-1-il}ciclohexil)piridine-2-carboxamida,

6-Metoxi-N-(4-{(3R)-3-[({[3-(trifluorometil)benzoi]amino}acetil)amino]pirrolidin-1-il}ciclohexil)piridin-2-carboxamida,

N-(4-{(3R)-3-[(2-{[3-(Trifluorometil)benzoil]amino}acetil)amino]pirrolidin-1-il}ciclohexil)quinolin-4-carboxamida,

N-(2-{[(3R)-1-(3-Hidroxi-3-piridin-2-ilbiciclo[3.2.1]oct-8-il)pirrolidin-3-il]amino}-2-oxoetil)-3-(trifluorometil)benzamida,

N-[2-({(3R)-1-[3-Hidroxi-3-(5-metilpiridin-2-il)biciclo[3.2.1]oct-8-il]pirrolidin-3-il}amino)-2-oxoetil]-3-(trifluorometil)benzamida,

N-(2-{[(3R)-1-(3-Hidroxi-3-piridin-3-ilbiciclo[3.2.1]oct-8-il)pirrolidin-3-il]amino}-2-oxoetil)-3-(trifluorometil)benzamida,

N-[2-({(3R)-1-[3-Hidroxi-3-(6-metoxipiridin-3-

il)biciclo[3.2.1]oct-8-il]pirrolidin-3-il}amino)-2-oxoetil]-3-(trifluorometil)benzamida,

N-(2-{[(3R)-1-(8-Hidroxi-8-fenilbiciclo[3.2.1]oct-3-il)pirrolidin-3-il]amino}-2-oxoetil)-3-(trifluorometil)benzamida,

N-(2-{[(3R)-1-(5-Hidroxi-5-fenilbiciclo[2.2.1]hept-2-il)pirrolidin-3-il]amino}-2-oxoetil)-3-(trifluorometil)benzamida,

N-(2-{[(3R)-1-(5-Hidroxi-5-piridin-2-ilbiciclo[2.2.1]hept-2-il)pirrolidin-3-il]amino}-2-oxoetil)-3-(trifluorometil)benzamida,

N-(2-{[(3R)-1-(5-Hidroxi-5-piridin-3-ilbiciclo[2.2.1]hept-2-il)pirrolidin-3-il]amino}-2-oxoetil)-3-(trifluorometil)benzamida,

N-[2-({(3R)-1-[5-Hidroxi-5-(6-metoxipiridin-3-il)biciclo[2.2.1]hept-2-il]pirrolidin-3-il}amino)-2-oxoetil]-3-(trifluorometil)benzamida,

N-(2-{[(3R)-1-(5-Hidroxi-5-piridin-4-ilbiciclo[2.2.1]hept-2-il)pirrolidin-3-il]amino}-2-oxoetil)-3-(trifluorometil)benzamida,

N-(2-{[(3R,5S)-1-(4-Hidroxi-4-fenilciclohexil)-5-metilpirrolidin-3-il]amino-1-2-oxoetil)-3-(trifluorometil)benzamida,

N-[2-({(3R,5S)-1-[4-Hidroxi-4-(4-metilfenil)ciclohexil]-5-metilpirrolidin-3-il}amino)-2-

oxoetil]-3-(trifluorometil)benzamida,

N-(2-{[(3R,5S)-1-(4-Hidroxi-4-piridin-2-ilciclohexil)-5-metilpirrolidin-3-il]amino}-2-oxoetil)-3-(trifluorometil)benzamida,

N-(2-{[(3R,5S)-1-(4-Hidroxi-4-piridin-3-ilciclohexil)-5-metilpirrolidin-3-il]amino}-2-oxoetil)-3-(trifluorometil)benzamida,

N-(2-{[(3R,5S)-1-(4-Hidroxi-4-piridin-4-ilciclohexil)-5-metilpirrolidin-3-il]amino}-2-oxoetil)-3-(trifluorometil)benzamida,

N-[2-({(3R,5S)-1-[4-Hidroxi-4-(5-metilpiridin-2-il)ciclohexill-5-metilpirrolidin-3-il}amino)-2-oxoetil]-3-(trifluorometil)benzamida,

N-[2-({(3R,5S)-1-[4-Hidroxi-4-(6-metilpiridin-3-il)ciclohexil]-5-metilpirrolidin-3-il}amino)-2-oxoetil]-3-(trifluorometil)benzamida,

2-(1,3-Benzotiazol-2-ilamino)-N-[(3R)-1-(4-hidroxi-4-piridin-2-ilciclohexil)-pirrolidin-3-il]acetamide,

N-[(3R)-1-(4-hidroxi4-piridin-2-ilciclohexil)pirrolidin-3-il]-2-{[5-(trifluorometil)-pyrimidin-2-il]amino}acetamide,

N-[(3R)-1-(4-Fenilciclohexil)pirrolidin-3-il]amino}carbonil)ciclopropil]-3-(trifluorometil)benzamida,

N-(2-{[3-(Fluorometil)-1-(4-hidroxi-4-fenilciclohexil)pirrolidin-3-il]amino}-2-oxoetil)-3-

(trifluorometil)benzamida,

N-[2-({(3R)-1-[(3aR,6aS)-5-Hidroxi-5-(6-metoxipiridin-3-il)octahidropentalen-2-il]pirrolidin-3-il}amino)-2-oxoetil]-3-(trifluorometil)benzamida,

N-[2-({(3R)-1-[(3aR,6aS)-5-Hidroxi-5-feniloctahydropentalen-2-il]pirrolidin-3-il}amino)-2-oxoetil]-3-(trifluorometil)benzamida,

N-[2-({(3R)-1-[(3aR,6aS)-5-Hidroxi-5-piridin-3-iloctahidropentalen-2-il]pirrolidin-3-il}amino)-2-oxoetil]-3-(trifluorometil)benzamida,

N-(2-{[(3R)-1-(5-hidroxi-5-piridin-3-ilbiciclo[2.2.2]oct-2-il)pirrolidin-3-il]amino}-2-oxoetil)-3-(trifluorometil)benzamida,

N-[2-({(3R)-1-[4-Hidroxi-4-(3-metilisotiazol-5-il)ciclohexil]pirrolidin-3-il}amino)-2-oxoetil]-3-(trifluorometil)benzamida,

N-{2-[((3R)-1-{4-[3-(Fluorometil)isotiazol-5-il]-4-hidroxiciclohexil}pirrolidin-3-il)amino]-2-oxoetil}-3-(trifluorometil)benzamida,

N-(2-{[(3R)-1-(4-Hidroxi-4-isothiazol-5-ilciclohexil)pirrolidin-3-il]amino}-2-oxoetil)-3-(trifluorometil)benzamida,

N-[2-({3R)-1-[4-Hidroxi-4-(4-pirimidin-2-ilfenil)ciclohexil]pirrolidin-3-il}amino)-2-oxoetil]-3-(trifluorometil)benzamida,

N-[2-({(3R)-1-[4-(2-Ciclopropilpirimidin-5-il)-4-hidroxiciclohexil]pirrolidin-3-il}amino)-2-oxoetil]-3-(trifluorometil)benzamida,

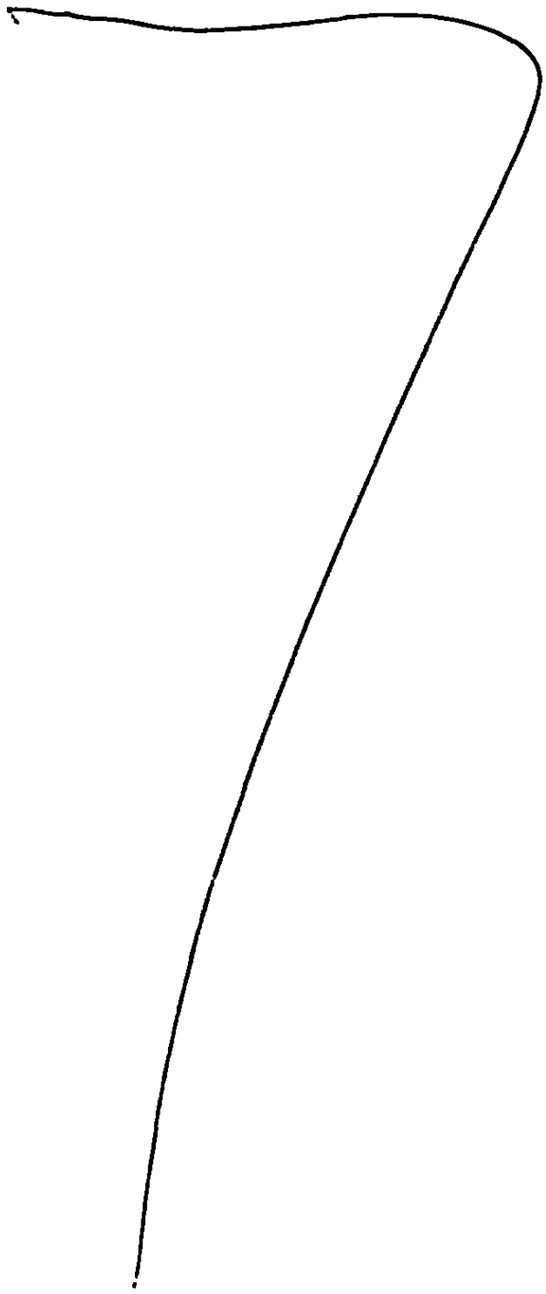
y N-(2-{[(3R)-1-(4-Hidroxi-4-piridazin-4-ilciclohexil)pirrolidin-3-il]amino}-2-oxoetil)-3-(trifluorometil)benzamida.

8. Composición farmacéutica para el tratamiento de inflamación, artritis reumatoide, aterosclerosis, dolor neuropático, lupus, lupus eritematoso sistémico, restenosis, trastornos inmunes y rechazo a transplantes, en un animal en necesidad del mismo, caracterizada porque comprende, administrar a dicho mamífero, una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de conformidad con las reivindicaciones 1, 2, 3, 4, 5, 6 ó 7, en mezcla con un excipiente, diluyente o portador farmacéuticamente aceptable.

9. Método para la modulación de la actividad del receptor de quimocina en un mamífero, caracterizado porque comprende la administración de una cantidad efectiva de un compuesto de conformidad con las reivindicaciones 1, 2, 3, 4, 5, 6 ó 7.

10. Método para tratar una condición o enfermedad mediada por CCR2 en un sujeto, caracterizado porque dicho método comprende administrar a un sujeto en necesidad de tal tratamiento, una cantidad efectiva de un compuesto de conformidad con las reivindicaciones 1, 2, 3, 4, 5, 6 ó 7.

11. Método para tratar una condición o enfermedad mediada por CCR5 en un sujeto, caracterizado porque dicho método comprende administrar a un sujeto en necesidad de tal tratamiento, una cantidad efectiva de un compuesto de conformidad con las reivindicaciones 1, 2, 3, 4, 5, 6 ó 7.



SUPERINDUSTRIA Y COMERCIO
Radicacion : 05053243 00000000 Folios: 392
Fecha (AMD): 2005-06-01 16:57:22
Tramite : 811 PCT-PATENT 379 FASE NACI 411 PRESENTAC
Dependencia: 2020 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

393
390

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

REQUISITOS MINIMOS PARA ADMISION A TRAMITE
PCT

PATENTE DE INVENCION [x] MODELO DE UTILIDAD [ ]

- Indicación de que se solicita la concesión de una patente [X]1
- Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud [X]1
- Descripción de la invención [X] 26
- Dibujos de ser estos pertinentes [ ]
- Comprobante de pago de las tasas establecidas [X] 2

COMPLETA [X] INCOMPLETA [ ]

DISEÑO INDUSTRIAL [ ]

- Indicación de que se solicita el registro de Diseño Industrial [ ]
- Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud [ ]
- Representación gráfica y fotográfica del Diseño Industrial o muestra del material que incorpora el diseño [ ]
- Comprobante de pago de las tasas establecidas [ ]

COMPLETA [ ] INCOMPLETA [ ]

ESQUEMA DE TRAZADO [ ]

- Indicación de que se solicita el registro de un Esquema de Trazado [ ]
- Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud [ ]
- Representación gráfica del esquema trazado [ ]
- Comprobante de pago de las tasas establecidas [ ]

COMPLETA [ ] INCOMPLETA [ ]

Firma Responsable

Fecha Junio 01 de 2005

Carrera 13 No. 27-00 Piso 5, 7 y 10
Conmutador: 3 82 08 40
Fax: 350 52 20
E-mail: info@sic.gov.co
www.sic.gov.co
Bogotá, D.C., Colombia

391

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

Folio 394

2020
Bogotá, D.C.,

Doctor(a)
ALICIA LLOREDA RICAURTE

Oficio N° 06579

ASUNTO:		
	Radicación N°	05-53243
	Solicitud internacional	PCT/US2003/037946
	Fecha límite inicio fase nacional	27/06/2005
	Trámite	011
	Evento	379
	Actuación	430
	Folios	001

Como resultado del examen de forma, realizado con fundamento en el artículo 38 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina, artículo 27 del Tratado de Cooperación en Materia de Patentes (PCT), regla 51 bis del Reglamento y Circular Única de la Superintendencia de Industria y Comercio, se le comunica que:

- La solicitud no contiene la copia del documento en que consta la cesión del derecho a la patente del inventor al solicitante o a su causante. (Art. 26-k) Decisión 486).

- La solicitud no contiene el poder debidamente otorgado, con el lleno de los requisitos exigidos por los artículos 63 y subsiguientes del Código de Procedimiento Civil. Adicionalmente, deberá presentar el documento que acredita la existencia y representación legal de la sociedad solicitante.

- La solicitud no contiene el lugar de constitución de la sociedad solicitante (Art.27-c) Decisión 486.

En cumplimiento de lo dispuesto por el artículo 39 de la Decisión 486, se le requiere para que dentro del término de dos meses siguientes a la fecha de notificación del presente oficio, complete los requisitos anteriormente enunciados. En caso de no dar cumplimiento al presente requerimiento, la solicitud se considerará abandonada y perderá su prelación.

Notifíquese el presente oficio conforme a lo dispuesto en el numeral 5.2, literal e), del capítulo quinto del título primero de la Circular Única N° 10 de 2001.

ALIX CESPEDES DE VERGEL
Jefe de la División de Nuevas Creaciones

El anterior requerimiento fue notificado por fijación en lista de fecha, 05 AGO. 2005.

202027

Carrera 13 No. 27-00 Piso 5 y 10
Conmutador: 534 12 21-2-3-4
Fax: 281 31 25 e-mail: info@sic.gov.co
Santa Fe de Bogotá D.C. - Colombia