



Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

PCT

DELEGATURA DE PROPIEDAD INDUSTRIAL
DIVISIÓN DE NUEVAS CREACIONES

06 - 112541
SOLICITUD DE PATENTE DE
INVENCION

TITULO 3-(4-HETEROARILCICLOHEXILAMINO)

CICLOPENTANOCARBOXAMIDAS COMO MODULADORES DE RECEPTORES
DE QUIMICA

SOLICITANTE INCYTE CORPORATION

A61K 31/47, C07D 217/00
A61P 3/04, 37/00

DIRECCIÓN Experimental Station, building 336 Route 141 and Herry Clay
Road , Wilmintong Delaware 19880

APODERADO CARLOS R OLARTE

BOGOTA 02de novier 1bre de 2006

55

FORMULARIO ÚNICO DE SOLICITUD DE PATENTE
PCT
ENTRADA EN FASE NACIONAL

11/12/06

1 SOLICITUD DE			
☒ Patente de Invención		☐ Patente de Modelo de Utilidad	
☒ Capítulo I		☐ Capítulo II	
2 SOLICITANTE (71)	Nombre <u>INCYTE CORPORATION</u> Dirección <u>Experimental Station, Building 336,</u> <u>Route 141 and Henry Clay Road, Wilmington,</u> <u>Delaware 19880</u> Nacionalidad o Domicilio <u>ESTADOUNIDENSE</u> Lugar de Constitución <u>ESTADOS UNIDOS</u> <u>DE AMERICA</u>		IDENTIFICACIÓN C C ☐ NIT ☐ C E ☐ Otro ☐ Cual _____ Número _____
	Teléfono _____ Fax _____ E-mail _____		
3 REPRESENTANTE O APODERADO	Nombre <u>CARLOS R. OLARTE</u> Dirección <u>World Trade Center Torre A, Calle</u> <u>100 N° 8A-37 Piso 10</u> Teléfono <u>601-7700</u> Fax <u>601-7799</u> E-mail <u>office@olarteraibeck.com</u>		IDENTIFICACIÓN C C ☒ NIT ☐ C E ☐ Otro ☐ Cual _____ Número <u>79 782 747 Btá</u> <u>TP 74 295</u>
4 INVENTOR (ES) (72)	Nombre <u>VER PAGINA ADJUNTA</u> Dirección <u>VER PAGINA ADJUNTA</u> Nacionalidad o Domicilio <u>VER PAGINA ADJUNTA</u>		
5 PCT (86) Solicitud Internacional No <u>PCT/US2005/016318</u> Fecha <u>Mayo 10, 2005</u> Publicación Internacional No <u>WO 2005/115392</u> Fecha <u>Diciembre 8, 2005</u>			
6 Título (54) <u>3-(4-HETEROARILCICLOHEXILAMINO) CICLOPENTANOCARBOXAMIDAS</u> <u>COMO MODULADORES DE RECEPTORES DE QUIMIOTINA</u>			
7 Clasificación Internacional (51) <u>A61K 31/47, C07D 217/00 ; A61P 3/04, 3/00</u>			
8 Prioridad SI ☒ N ☐	(33) País de Origen <u>US</u>	(32) Fecha <u>Mayo 11, 2004</u>	(31) Número de Solicitud <u>60/569 947</u>
9 Comprobante de pago No <u>06 - 84 300</u> Fecha <u>octubre 31, 2006</u>			

10

ANEXOS

☒

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

☒

Poderes, si fuere el caso

☒

Documento de cesión del Inventor al solicitante o a su causante

☐

Declaraciones

☒

Copia de la solicitud internacional (Resumen, descripción, reivindicaciones, dibujos)

☒

Traducción de la solicitud Internacional al castellano (Resumen, descripción, reivindicaciones, dibujos)

☐

Copia del examen preliminar Internacional efectuado por la Autoridad Internacional de Examen Preliminar (IPEA)

☐

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

☐

De ser el caso, certificado de depósito del material biológico

☐

Arte final 12 x 12

☐

De ser el caso, información sobre otras solicitudes de patente o títulos obtenidos en el extranjero por el mismo titular o su causante, relacionadas parcial o totalmente con la invención de esta solicitud

☐

De ser el caso, modificaciones efectuadas a la solicitud Internacional

☒

Otros Búsqueda Internacional

11

FIGURA CARACTERÍSTICA

12

Solicito la concesión de la patente,

NOMBRE CARLOS R. OLARTE

FIRMA

C C 79 782 747 Bta T P 74 295

LISTA DE INVENTORES PCT/US2005/016318

CHUN BIAO XUE
11 Rivendell Court,
Hockessin, Delaware 19707
Estados Unidos de América
Nacionalidad Estadounidense

CHANGSHENG ZHENG
4 Chatterly Lane, Wilmington,
Delaware 19803,
Estados Unidos de América
Nacionalidad Estadounidense

GANFENG CAO
129-E Chestnut Crossing Drive,
Newark, Delaware 19713,
Estados Unidos de América
Nacionalidad China

HAO FENG
600 Christopher Lane, Aston,
Pennsylvania 19014,
Estados Unidos de América
Nacionalidad China

MICHAEL XIA
410 Harrison Drive, Hockessin,
Delaware 19707,
Estados Unidos de América
Nacionalidad Estadounidense

RAJAN ANAND
907 Cloister Road, Apartment B,
Wilmington, Delaware 19809,
Estados Unidos de América
Nacionalidad Kenya

JOSEPH GLENN
99 Fox Meadow Drive, Sicklerville,
New Jersey 08081
Estados Unidos de América
Nacionalidad Estadounidense

BRIAN METCALF
297 Lakefield Place, Moraga,
California 94556,
Estados Unidos de América
Nacionalidad Estadounidense

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
Rad 06-112541-00000-0000
Fec 2006-11-03 17:23.47 Dep 2020 NUECREACIONES
Tra 11 PATENTEMII
Eve 370 FASENACIONALI
Act 411 PRESENTACION Folios 196

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 000176009-2

RECIBO OFICIAL DE CAJA 36 84.300
FECHA OCTUBRE 31 DE 2006

***** CONSIGNACION *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No PAGO	FECHA PGO	Vr PAGO
CLARTE RAISBEGR	CONSIGNACION	BANCO POPULAR	050-00110-6	52198875	31/10/2006	3,704 000 00

***** CONCEPTO *****

CANT	RENTISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1	50005-01-01 SOLICITUDES	1 TRAMITES DE SOL DE PATENTE DE IN	463,000 00
		TOTAL	463 000 00

SON CUATROCIENTOS SESENTA Y TRES MIL PESOS

RESPONSABLE



RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No

TRADUCCIÓN OFICIAL DE UN DOCUMENTO QUE ESTÁ ORIGINALMENTE EN INGLÉS
Traductor Jorge Enrique Sierra Reyes

Nota del traductor

El adjunto poder de Incyte Corporation a Carlos R. Olarte y/o | Ian Rausbeck y/o Ann Maria Fieri y/o Juan Guillermo Moure y/o Natalia Castro lleva los siguientes sellos en Ingles

"Certifico por medio del presente documento que este es el documento original
() 05/30/06"

Hay dos sellos del siguiente tenor

"Suscrito y juramentado ante mí, un Notario Publico de Washington D C este día
30 de Mayo de 2006 (Firmado) Notario Publico Mi comisión vence el 6/14/2009"

"Albert L. Themes - Notario Publico del Distrito de Columbia Mi comisión vence
el 14 de junio, 2009"

Apostilla adjunta

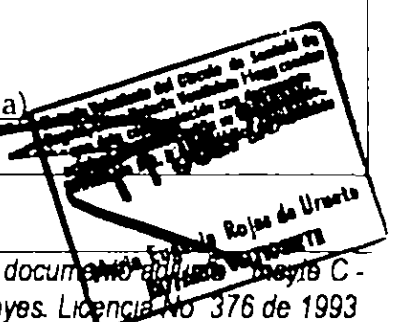


Traductor
JORGE E. SIERRA REYES
Licencia 276 - 1992 - 1011111111

APOSTILLA

(Convention de La Haye du 5 octobre 1961)

- 1 Pais ESTADOS UNIDOS DE AMÉRICA
- El presente documento publico
- 2 Ha sido firmado por Albert L. Themes
- 3 Actuando en calidad de Notario Público del Distrito de Columbia
- 4 Lleva el sello/estampilla de Albert L. Themes, Notario Publico del Distrito de Columbia
- Certificado
- 5 En Washington D.C.
- 6 El Día treinta de Mayo de 2006
- 7 Por Secretario del Distrito de Columbia
- 8 Bajo el No 157056
- 9 Sello / estampilla 'Distrito de Columbia'
- 10 Firma Patricia Elwood (Interina)

Certifico que la presente es una traducción verdadera y completa del documento original. 
 Poder* Fecha 1 de Julio de 2006 Traductor Jorge Enrique Sierra Reyes. Licencia No 376 de 1993
 del Ministerio de Justicia Dirección Carrera 15 No 99-13 Oficina 411 Teléfono (57 1) 2182308,
 (57-1) 6232925 Bogotá, Colombia E-mail treseser1@yahoo.com 7655

Official
 JORGE ENRIQUE SIERRA REYES
 Licencia 376-1993 Ministerio



Apostille

(Convention de La Haye du 5 octobre 1961)

1 *District of Columbia*
United States of America

ALBERT L THEMES

2 This public document has been signed by _____
NOTARY PUBLIC IN AND FOR THE DISTRICT OF COLUMBIA
3 acting in the capacity of _____

4 bears the seal/stamp of ALBERT L THEMES, NOTARY PUBLIC IN AND FOR THE
DISTRICT OF COLUMBIA

CERTIFIED

5 at Washington, D C
30th

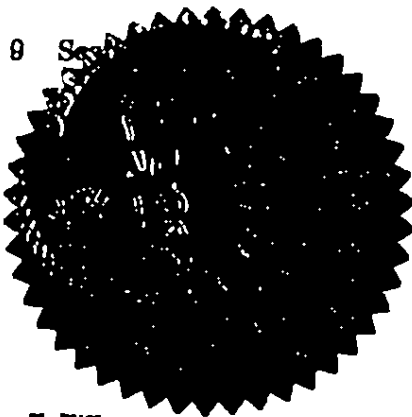
MAY 2006

6 the _____ day of _____

7 by Secretary of the District of Columbia

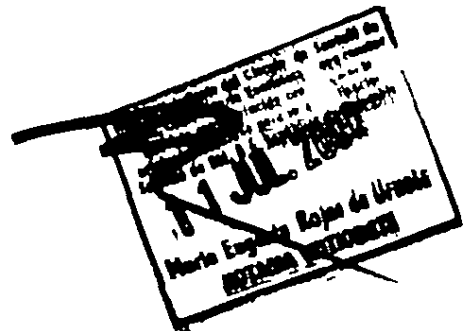
8 No. 157056

9 Seal



06-70128

10 Signature



Patricia Elwood

Patricia Elwood (Interim)

Juan Guillermo Moure
Natalia Castro
Zayde Chahin
Jacqueline Chaparro
Jose Luis Londoño
Felipe Mendoza
Simón Salinas
Of Counsel
Guillermo Chahin
Cristóbal Nieto

Power of Attorney

Poder

The undersigned

El suscrito

INCYTE CORPORATION

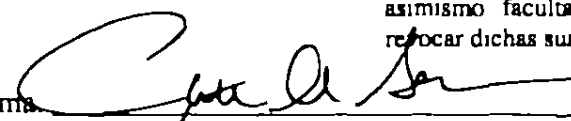
Domiciled in

domiciliado en

**Experimental Station, Building 336, Route 141 and Henry Clay Road, Wilmington,
Delaware 19880, United States of America**

by means of these presents hereby grants to **Carlos R Olarte and/or J Ian Raisbeck and/or Ana María Frieri and/or Juan Guillermo Moure and/or Natalia Castro** full and sufficient Power of Attorney to file prosecute obtain defend and enforce any and all of the company's Patents for Inventions, Utility Models, Layout Designs (topographies) of Integrated Circuits, Industrial Designs, Trademarks, Advertising Slogans, Trade Names, Commercial Emblems, Geographical Indications, Protection of Trade Secrets, Obtainer's Certificates, Copyrights, Registration of Domain Names, Health Registrations, or any other Intellectual property right in the Republic of Colombia to which end it empowers them to take all steps necessary before any administrative or judicial authority of any class for the objects stated, to file petitions recourses replies and oppositions pay taxes and annuities request testimonies receive documents and securities, abandon applications and collect refunds. Sufficient power is hereby granted to receive notifications on behalf of the Company, to confer powers on those who are to represent the company judicially and extrajudicially, to answer in court in the matter of all claims and demands that may be presented in connection with the objects stated, giving them likewise power to substitute these presents and revoke such substitutions

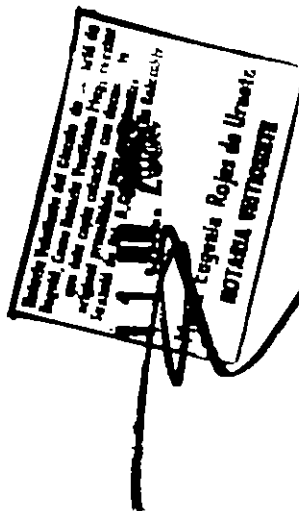
por medio del presente otorga a **Carlos R. Olarte y/o J Ian Raisbeck y/o Ana María Frieri y/o Juan Guillermo Moure y/o Natalia Castro** poder especial amplio y suficiente para presentar tramitar obtener defender y hacer respetar todas y cualquiera de las Patentes de Invención, Modelos de Utilidad, Esquemas de Trazados de Circuitos Integrados, Diseños Industriales, Marcas, Lemas Comerciales, Nombres Comerciales, Enseñas Comerciales, Denominaciones de Origen, Protección de Secretos Empresariales, Certificados de Obtentor, Derechos de Autor, Registro de Nombres de Dominio, Registros Sanitarios, o cualquier otro bien de propiedad intelectual de la compañía en la República de Colombia a cuyo efecto los faculta para dar todos los pasos necesarios ante cualquier autoridad administrativa o judicial de cualquier jerarquía para cumplir con lo encomendado elevar solicitudes, recursos respuestas y oposiciones, pagar impuestos y anualidades solicitar testimonios recibir documentos y valores, desistir y percibir. Se concede poder bastante para recibir notificaciones a nombre de la compañía otorgar poderes a quienes vayan a representar a la compañía judicial y extrajudicialmente, responder en juicio a todas las reclamaciones o demandas que por motivo de lo encomendado se presentaren dándoles asimismo facultad para sustituir el presente y revocar dichas sustituciones

Signature/Firma 
Patricia A. Schreck -
Executive Vice President And General Counsel

Date/Fecha 5/23/06

City/Country/Ciudad,País Wilmington, Delaware, United States of America





I HEREBY CERTIFY THAT THIS
IS THE COPY OF THE INSTRUMENT

Sub 05/30/06

Subscribed and sworn to before me, in my presence, this
20 day of *May* 2006, a Notary Public
in and for the *State of DC*
Albert L. Themes
Notary Public

My commission expires *6/14, 2009*

ALBERT L. THEMES
NOTARY PUBLIC DISTRICT OF COLUMBIA
My Commission Expires June 14, 2009

Notarial Certification

On this date,

The undersigned Notary Public certifies

1 That

Patricia A Schreck
of legal age and domiciled in
Experimental Station, Building 336, Route 141 and Henry Clay Road, Wilmington,
Delaware 19880, United States of America
signed the foregoing document.

2 That the grantor has executed the foregoing
document as Executive Vice President and
General Counsel
of INCYTE CORPORATION

3 That INCYTE CORPORATION,
having its principal place of business located in
WILMINGTON, DELAWARE, UNITED
STATES OF AMERICA
is duly incorporated, is currently in existence and
that the purposes for which the Power of Attorney is
granted are within the scope of its corporate
purposes

4 That the grantor has the authority to execute the
Power of Attorney and that his/her representation is
legal

5 The foundation for my certifications contained in
points 2, 3 and 4 was the exhibition of the following
authentic document(s)

Power of Attorney for INCYTE
CORPORATION

NOTARY PUB
LIC (Signature)

Certificación Notarial

En esta fecha,

el Notario Público suscrito certifica

1 Que

Schreck
mayor de edad y domiciliado
141 and Henry Clay Road, Wilmington,

suscribió el documento que antecede

2 Que el otorgante ha suscrito el referido
documento en su carácter de

de

4 Que

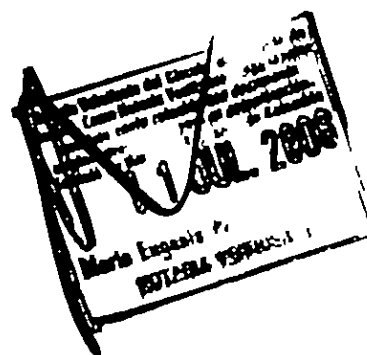
con sede principal ubicada en

está legalmente constituida, que tiene existencia
legal vigente y que los propósitos para los cuales
se otorga el poder se encuentra dentro de los que
comprenden su objeto social

4 Que el otorgante tiene la representación para
suscibir el poder, y que ésta es legítima

5 El fundamento de mis certificaciones
contenidas en los puntos 2, 3 y 4 fue la exhibición
de los (del) siguiente(s) documento(s) auténtico(s)

Subscribed and sworn to before me, in my presence this
30 day of May, 2008, a Notary Public
in and for the State of Delaware
Albert L. Themes
Notary Public
My commission expires 6/14/2009



Yo, GEORGE ANDREW LEWIS, Notario Publico de la ciudad de Slough en Berkshire, debidamente licenciado y juramentado y en ejercicio en dicha ciudad,

DOY FE Y CERTIFICO POR EL PRESENTE

Que las firmas puestas en el documento adjunto presentado al suscrito son genuinas

CESION

EN FE DE LO CUAL firmo y sello el presente con mi sello oficial en la ciudad de Slough segun lo dicho anteriormente, el dia de hoy 21 de septiembre de 2006

[Firmado y sellado]

George Andrew Lewis
Notario Publico

APOSTILLA

(Convención de la Haya del 5 de Octubre de 1961)

REINO UNIDO DE GRAN BRETAÑA E IRLANDA DEL NORTE

- 1 Pais Reino Unido de Gran Bretaña e Irlanda del Norte
El presente documento público
- 2 Fue firmado por G A Lewis
- 3 Que actuó en su calidad de Notario Público
- 4 Lleva el sello del mencionado Notario Público
Se certifico
- 5 En Londres 6 El 25 de septiembre de 2006
- 7 Por parte del Principal Secretario de Estado de su Majestad para
Asuntos Extranjeros y de la Mancomunidad
- 8 Bajo el Numero H149414
- 9 Lleva el Sello de la Oficina de Asuntos Extranjeros y de la
Mancomunidad de Londres
- 10 Firmado por J Cooper
Secretario de Estado

CESION

Por contraprestación valiosa pagada a nosotros por INCYTE CORPORATION, sociedad constituida en virtud de las leyes del Estado de Delaware, Estados Unidos de América, cuya dirección postal completa es Experimental Station, Building 336, Route 141 y Henry Clay Road, Wilmington, Delaware 19880, Estados Unidos de América, por el presente vendemos y traspasamos a la INCYTE CORPORATION, todo nuestro derecho, título e interés en y sobre nuestro invento de una nueva y útil mejora en 3-(4 HETEROARILCICLOHEXILAMINO) CICLOPENTANOCARBOXAMIDAS COMO MODULADORES DE RECEPTORES DE QUIMIOCINA en cuanto respecta a la República de Colombia, tal como se indica y describe plenamente en la especificación y por el presente autorizamos y solicitamos al Comisionado de Patentes de Colombia expedir dicha patente a nombre de la citada INCYTE CORPORATION, de conformidad con esta cesión

En fe de lo cual, firmamos de nuestro puño y letra,

Wilmington, DE (Fdo) Chun Biao XUE 18 de septiembre 2006
Lugar, fecha y firma – Chun Biao XUE

Wilmington, DE (Fdo) Changsheng ZHENG 18 de septiembre 2006
Lugar, fecha y firma – Changsheng ZHENG

Wilmington, DE (Fdo) Ganfeng CAO 18 de septiembre 2006
Lugar, fecha y firma – Ganfeng CAO

Wilmington, DE (Fdo) Hao FENG 18 de septiembre 2006
Lugar, fecha y firma – Hao FENG

Wilmington, DE (Fdo) Michael XIA 18 de septiembre 2006
Lugar, fecha y firma – Michael XIA

Wilmington, DE (Fdo) Rajan ANAND 18 de septiembre 2006
Lugar, fecha y firma – Rajan ANAND

Wilmington, DE (Fdo) Joseph GLENN 18 de septiembre 2006
Lugar, fecha y firma – Joseph GLENN

Wilmington, DE (Fdo) Brian METCALF 18 de septiembre 2006
Lugar, fecha y firma – Brian METCALF

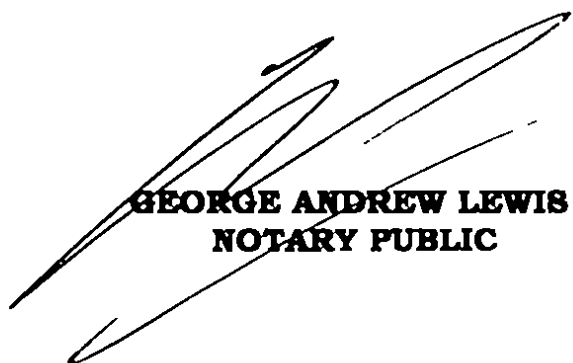
I, GEORGE ANDREW LEWIS, Notary Public of the Town of Slough in
Berkshire, duly admitted and sworn, practising in the said Town,

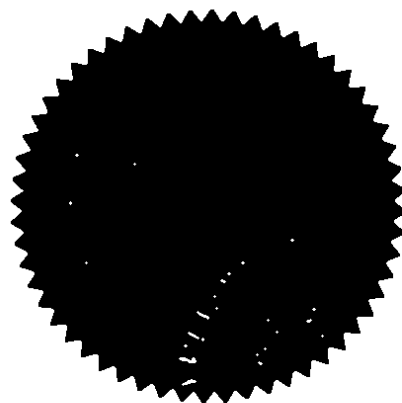
DO HEREBY CERTIFY AND ATTEST

THAT the signature/s stated on the attached document presented before me are
genuine.

ASSIGNMENT

IN TESTIMONY WHEREOF I have hereunto set my hand and affixed my Seal
of Office in the Town of Slough aforesaid, this 21st day of September Two
Thousand and Six


GEORGE ANDREW LEWIS
NOTARY PUBLIC



APOSTILLE
(Hague Convention of 5 October 1961 / Convention de La Haye du 5 octobre 1961)

UNITED KINGDOM OF GREAT BRITAIN AND NORTHERN IRELAND

- 1 Country: United Kingdom of Great Britain and Northern Ireland
Pays: Royaume-Uni de Grande-Bretagne et d'Irlande du Nord

This public document / Le présent acte public

- 2 Has been signed by G A Lewis
a été signé par

- 3 Acting in the capacity of Notary Public
agissant en qualité de

- 4 Bears the seal/stamp of The Said Notary Public
est revêtu du sceau/timbre de

- 5 at London/à Londres
6. the/le 25 September 2006

- 7 by Her Majesty's Principal Secretary of State for Foreign and Commonwealth Affairs /
par le Secrétaire d'Etat Principal de Sa Majesté aux Affaires Etrangères et du Commonwealth

- 8 Number/sous No **H149414**

- 9 Stamp
timbre
10. Signature **J Cooper**



Jc

For the Secretary of State / Pour le Secrétaire d'Etat

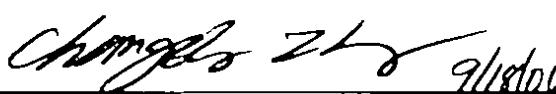
If this document is to be used in a country which is not party to the Hague Convention of 5 October 1961, it should be presented to the consular section of the mission representing that country. An apostille or legalisation certificate only confirms that the signature, seal or stamp on the document is genuine. It does not mean that the contents of the document are correct or that the Foreign & Commonwealth Office approves of the contents.

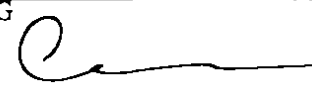
ASSIGNMENT

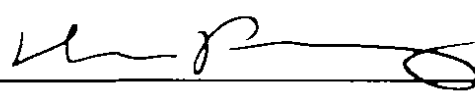
For valuable consideration paid to me (us) by INCYTE CORPORATION a corporation organized under the laws of the State of Delaware, United States of America whose full post office address is Experimental Station, Building 336, Route 141 and Henry Clay Road, Wilmington, Delaware 19880, United States of America, I (we) do hereby sell and assign to the said INCYTE CORPORATION, all my (our) right, title and interest in and to my (our) invention for a new and useful Improvement in 3-(4-HETEROARYLCYCLOHEXYLAMINO)CYCLOPENTANECARBOXAMIDESASMODULATORSOF CHEMOKINE RECEPTORS so far as the Republic of Colombia is concerned, as fully set forth and described in the specification, and I (we) do hereby authorize and request the Commissioner of Patents of Colombia to issue said patent to the said INCYTE CORPORATION in accordance with this assignment.

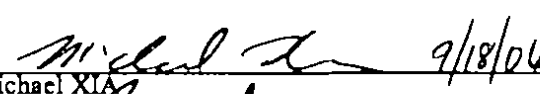
In witness whereof I (we) have hereunto set my (our) hand(s) this

Wilmington, DE  9/18/06
 Place, date and signature - Chu-Biao XUE

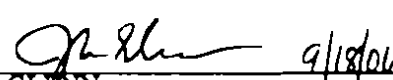
Wilmington DE  9/18/06
 Place, date and signature - Changsheng ZHENG

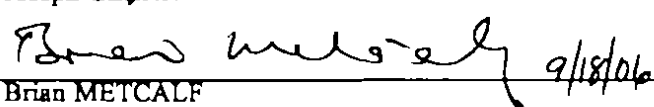
Wilmington, DE  9/18/06
 Place, date and signature - Ganfeng CAO

Wilmington, DE  9/18/06
 Place, date and signature - Hao FENG

Wilmington, DE  9/18/06
 Place, date and signature - Michael XIA

WILMINGTON, DE  9/18/06
 Place, date and signature - Rajan ANAND

Wilmington, DE  9/18/06
 Place, date and signature - Joseph GLENN

Wilmington, DE  9/18/06
 Place, date and signature - Brian METCALF

CORRECTED VERSION

(19) World Intellectual Property Organization
International Bureau



(43) International Publication Date
8 December 2005 (08.12.2005)

(10) International Publication Number
WO 2005/115392 A3

(51) International Patent Classification: A61K 31/47
C07D 217/00

(21) International Application Number:
PCT/US2005/016318

(22) International Filing Date: 10 May 2005 (10.05.2005)

(25) Filing Language: English

(26) Publication Language: English

(30) Priority Data:
60/569,947 11 May 2004 (11.05.2004) US

(81) Designated States (unless otherwise indicated, for every kind of national protection available): AR, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GH, GM, GR, GU, HK, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KR, KG, KM, KP, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MY, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PG, PH, PL, PT, RO, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, YU, ZA, ZM, ZW

(84) Designated States (unless otherwise indicated, for every kind of regional protection available): ARIPO (BW, GH, GM, KE, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), Eurasian (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), European (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, MC, NL, PL, PT, RO, SE, SI, SK, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

(71) Applicant (for all designated States except US): INCYTE CORPORATION [US/US] Experimental Station, Building 336, Route 141 & Henry Clay Road, Wilmington, DE 19880 (US).

(72) Inventors, and

(73) Inventors/Applicants (for US only) XUE, Chu Bao [US/US], 11 Rivendell Court, Hockessin, DE 19707 (US); ZHENG, Changsheng [US/US] 4 Chatterly Lane, Wilmington DE 19803 (US); CAO, Ganfeng [CN/US] 129-B Chestnut Crossing Drive, Newark, DE 19713 (US); FENG, Hao [CN/US] 600 Christopher Lane, Aston, PA 19014 (US); XIA, Michael [US/US] 410 Harrison Drive, Hockessin, DE 19707 (US); ANAND, Rajan [KE/US] Apartment B 907 Clonster Road, Apt B Wilmington, DE 19809 (US); GLENN, Joseph [US/US] 99 Fox Meadow Drive Sicklerville, NJ 08081 (US); METCALF, Brian [US/US] 297 Lakefield Place, Moraga, CA 94556 (US).

(74) Agent: GODDARD, Christine, A., Cozen O'Connor P.C. 1900 Market Street, Philadelphia, PA 19103 (US)

Published.
— with international search report

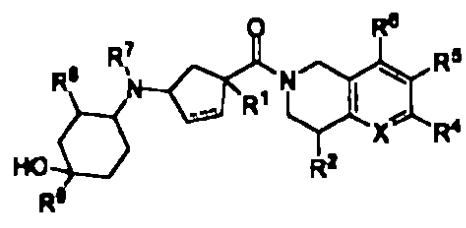
(88) Date of publication of the international search report
2 February 2006

(48) Date of publication of this corrected version:
9 March 2006

(15) Information about Correction
see PCT Gazette No. 10/2006 of 9 March 2006, Section II

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.

(54) Title: 3-(4 HETEROARYLCYCLOHEXYLAMINO) CYCLOPENTANECARBOXYAMIDES AS MODULATORS OF CHEMOKINE RECEPTORS



(I)

(57) Abstract. The present invention is directed to compounds of Formula (I) which are modulators of chemokine receptors. The compounds of the invention and compositions thereof, are useful in the treatment of diseases related to chemokine receptor expression and/or activity

WO 2005/115392 A3

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

(19) World Intellectual Property
Organization
International Bureau(43) International Publication Date
8 December 2005 (08.12.2005)

PCT

(10) International Publication Number
WO 2005/115392 A2(51) International Patent Classification⁷ A61K 31/4745,
C07D 471/02, A61K 31/47Drive, Sicklerville, NJ 08081 (US). METCALF, Brian
[US/US] 297 Lakesfield Place, Moraga, CA 94556 (US)(21) International Application Number
PCT/US2005/016318(74) Agent: GODDARD, Christine, A., Cozen O'Connor,
P.C. 1900 Market Street, Philadelphia, PA 19103 (US).

(22) International Filing Date: 10 May 2005 (10.05.2005)

(81) Designated States (unless otherwise indicated, for every
kind of national protection available): AE, AG, AL, AM,
AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CN,
CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, EG, ES, FI,
GB, GD, GH, GM, GR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE,
KG, KM, KN, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA,
MD, MG, MK, MN, MW, MX, MY, NA, NG, NI, NO, NZ,
OM, PG, PH, PL, PT, RO, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL,
SM, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC,
VN, YU, ZA, ZM, ZW

(25) Filing Language: English

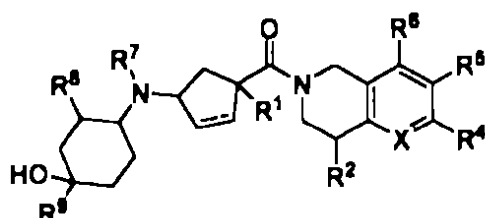
(26) Publication Language: English

(30) Priority Data:
60/569,947 11 May 2004 (11.05.2004) US(71) Applicant (for all designated States except US): INCYTE
CORPORATION [US/US] Experimental Station, Build-
ing 336, Route 141 & Henry Clay Road, Wilmington, DE
19880 (US).

(72) Inventors; and

(75) Inventors/Applicants (for US only): XUE, Chui Bao
[US/US] 11 Rivendell Court, Hockessin, DE 19707
(US). ZHENG, Changsheng [US/US] 4 Chatterly Lane,
Wilmington, DE 19803 (US). CAO, Ganfeng [CN/US]
129-B Chestnut Crossing Drive, Newark, DE 19713 (US).
FENG, Hao [CN/US], 600 Christopher Lane, Aston, PA
19014 (US). XIA, Michael [US/US] 410 Harrison Drive,
Hockessin, DE 19707 (US). ANAND, Rajan [KE/US]
Apartment B, 907 Cloister Road, Apt B Wilmington, DE
19809 (US). GLENN, Joseph [US/US] 99 Fox Meadow(84) Designated States (unless otherwise indicated, for every
kind of regional protection available): ARIPO (BW, GH,
GM, KE, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM,
ZW), Eurasian (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM),
European (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI,
FR, GB, GR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, MC, NL, PL, PT, RO,
SE, SI, SK, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN,
GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

Published:

— without international search report and to be republished
upon receipt of that reportFor two-letter codes and other abbreviations refer to the "Guid-
ance Notes on Codes and Abbreviations" appearing at the begin-
ning of each regular issue of the PCT Gazette.(54) Title: 3-(4-HETEROARYLCYCLOHEXYLAMINO) CYCLOPENTANECARBOXAMIDES AS MODULATORS OF
CHEMOKINE RECEPTORS

(I)

(57) Abstract. The present invention is directed to
compounds of Formula (I) which are modulators of
chemokine receptors. The compounds of the invention
and compositions thereof are useful in the treatment of
diseases related to chemokine receptor expression and/or
activity

**3-(4-HETEROARYLCYCLOHEXYLAMINO)CYCLOPENTANECARBOXAMIDES
AS MODULATORS OF CHEMOKINE RECEPTORS**

FIELD OF THE INVENTION

The present invention relates to compounds that modulate the activity of chemokine receptors such as CCR2. In some embodiments, the compounds are selective for CCR2. The compounds can be used, for example, to treat diseases associated with chemokine receptor expression or activity such as inflammatory diseases, metabolic diseases with associated characteristics of inflammation, immune diseases and cancer.

BACKGROUND OF THE INVENTION

The migration and transport of leukocytes from blood vessels into diseased tissues is involved in the initiation of normal disease-fighting inflammatory responses. The process, also known as leukocyte recruitment, is also related to the onset and progression of inflammatory and autoimmune diseases. The resulting pathology of these diseases derives from the attack of the body's immune system defenses on apparently normal tissues. Accordingly, preventing and blocking leukocyte recruitment to target tissues in inflammatory disease, metabolic disease, autoimmune disease and cancer would be a highly effective approach to therapeutic intervention.

The different classes of leukocyte cells that are involved in cellular immune responses include monocytes, lymphocytes, neutrophils, eosinophils, natural killer cells, mast cells and basophils. In most cases, monocytes and lymphocytes are the leukocyte classes that initiate, coordinate, and maintain chronic inflammatory responses, and blockage of these cells from entering inflammatory sites is desirable. Lymphocytes attract monocytes to the tissue sites, which, collectively with lymphocytes, are responsible for most of the actual tissue damage that occurs in inflammatory disease. Infiltration of the lymphocytes and/or monocytes is known to lead to a wide range of chronic, autoimmune diseases, and also organ transplant rejection. These diseases include, but are not limited to, rheumatoid arthritis, chronic contact dermatitis, asthma, hyperallergic conditions, inflammatory bowel disease, lupus, systemic

lupus erythematosus, multiple sclerosis, atherosclerosis, psoriasis, sarcoidosis, idiopathic pulmonary fibrosis, dermatomyositis, skin pemphigoid and related diseases, (e.g., *Pemphigus vulgaris*, *P. foliaceus*, *P. erythematosus*), glomerulonephritides, vasculitides, hepatitis, diabetes, allograft rejection, and graft-versus-host disease

5 The process by which leukocytes leave the bloodstream, accumulate at inflammatory sites, and start disease is believed to have at least three steps which have been described as (1) rolling, (2) activation/firm adhesion and (3) transendothelial migration [Springer, T. A., Nature 346 425-433 (1990), Lawrence and Springer, Cell 65 859-873 (1991), Butcher, E. C., Cell 67 1033-1036 (1991)] The second step is mediated at the molecular level by
10 chemoattractant receptors. Chemoattractant receptors on the surface of leukocytes bind chemoattractant cytokines which are secreted by cells at the site of apparent damage or infection. Receptor binding activates leukocytes, increases the adhesiveness of the adhesion molecules that mediate transendothelial migration, and promotes directed migration of the cells toward the source of the chemoattractant cytokine.

15 Chemotactic cytokines (leukocyte chemoattractant/activating factors) also known as chemokines, also known as intercrines and SIS cytokines, are a group of inflammatory/immunomodulatory polypeptide factors of molecular weight 6-15 kDa that are released by a wide variety of cells such as macrophages, monocytes, eosinophils, neutrophils, fibroblasts, vascular endothelial cells, epithelial cells, smooth muscle cells, and mast cells, at
20 inflammatory sites (reviewed in Luster, New Eng. J. Med., 338, 436-445 (1998) and Rollins, Blood, 90, 909-928 (1997)). Also, chemokines have been described in Oppenheim, J. J. et al., Annu. Rev. Immunol., 9 617-648 (1991), Schall and Bacon, Curr. Opin. Immunol., 6 865-873 (1994), Baggiolini, M., et al., and Adv. Immunol., 55 97-179 (1994). Chemokines have the ability to stimulate directed cell migration, a process known as chemotaxis. Chemokines
25 can be grouped into two major subfamilies, based on whether the two amino terminal cysteine residues are immediately adjacent (CC family) or separated by one amino acid (CXC family). These differences correlate with the organization of the two subfamilies into separate gene clusters. Within each gene cluster, the chemokines typically show sequence similarities between 25 to 60%. The CXC chemokines, such as interleukin-8 (IL-8), neutrophil-activating protein-2 (NAP-2) and melanoma growth stimulatory activity protein (MGSA) are
30 chemotactic primarily for neutrophils and T lymphocytes, whereas the CC chemokines, such as RANTES, MIP-1 α , MIP-1 β , the monocyte chemotactic proteins (MCP-1, MCP-2, MCP-3, MCP-4, and MCP-5) and the eotaxins (-1 and -2) are chemotactic for, among other cell types,

macrophages, T lymphocytes, eosinophils, dendritic cells, and basophils. There also exist the chemokines lymphotactin-1, lymphotactin-2 (both C chemokines), and fractalkine (a CXXXC chemokine) that do not fall into either of the major chemokine subfamilies.

MCP-1 (also known as MCAF (abbreviation for macrophage chemotactic and activating factor) or JE) is a CC chemokine produced by monocytes/macrophages, smooth muscle cells, fibroblasts, and vascular endothelial cells and causes cell migration and cell adhesion of monocytes (see for example Valente, A. J., et al., *Biochemistry*, 1988, 27, 4162, Matsushima, K., et al., *J. Exp. Med.*, 1989, 169, 1485, Yoshimura, T., et al., *J. Immunol.*, 1989, 142, 1956, Rollins, B. J., et al., *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 1988, 85, 3738, Rollins, B. J., et al., *Blood*, 1991, 78, 1112, Jiang, Y., et al., *J. Immunol.*, 1992, 148, 2423, Vaddi, K., et al., *J. Immunol.*, 1994, 153, 4721), memory T lymphocytes (see for example Carr, M. W., et al., *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 1994, 91, 3652), T lymphocytes (see for example Loetscher, P., et al., *FASEB J.*, 1994, 8, 1055) and natural killer cells (see for example Loetscher, P., et al., *J. Immunol.*, 1996, 156, 322, Allavena, P., et al., *Eur. J. Immunol.*, 1994, 24, 3233), as well as mediating histamine release by basophils (see for example 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). In addition, high expression of MCP-1 has been reported in diseases where accumulation of monocyte/macrophage and/or T cells is thought to be important in the initiation or progression of diseases, such as atherosclerosis (see for example 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), rheumatoid arthritis (see for example 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.*, 1991, 101, 398), nephritis (see for example Norris, M., et al., *Lab. Invest.*, 1995, 73, 804, Wada, T., et al., *Kidney Int.*, 1996, 49, 761, Gesualdo, L., et al., *Kidney Int.*, 1997, 51, 155), nephropathy (see for example Saitoh, A., et al., *J. Clin. Lab. Anal.*, 1998, 12, 1, Yokoyama, H., et al., *J. Leukoc. Biol.*, 1998, 63, 493), pulmonary fibrosis, pulmonary sarcoidosis (see for example Sugiyama, Y., et al., *Internal Medicine*, 1997, 36, 856), asthma (see for example Kanna, M., et al., *J. Invest. Allergol. Clin. Immunol.*, 1997, 7, 254, Stephens, 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), multiple sclerosis (see for example McManus, C., et al., *J. Neuroimmunol.*, 1998, 86, 20), psoriasis (see for example Gillitzer, R., et al., *J. Invest. Dermatol.*, 1993, 101, 127), inflammatory bowel disease (see for example Grumm, M. C., et al., *J. Leukoc. Biol.*, 1996, 59, 804,

Reinecker, H C , et al , Gastroenterology, 1995, 106, 40), myocarditis (see for example Seino, Y , et al , Cytokine, 1995, 7, 301), endometriosis (see for example Jolicœur, C , et al , Am J Pathol , 1998, 152, 125), intraperitoneal adhesion (see for example Zeyneloglu, H B , et al , Human Reproduction, 1998, 13, 1194), congestive heart failure (see for example Aurst, P , et al , Circulation, 1998, 97, 1136), chronic liver disease (see for example Marra, F , et al , Am J Pathol , 1998, 152, 423), viral meningitis (see for example Lahrtz, F , et al , Eur J Immunol , 1997, 27, 2484), Kawasaki disease (see for example Wong, M., et al , J Rheumatol , 1997, 24, 1179) and sepsis (see for example Salkowski, C A , et al , Infect. Immun., 1998, 66, 3569) Furthermore, anti-MCP-1 antibody has been reported to show an inhibitory effect or a therapeutic effect in animal models of rheumatoid arthritis (see for example Schummer, 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), multiple sclerosis (see for example Karpus, W J , et al , J Leukoc Biol , 1997, 62, 681), nephritis (see for example Lloyd, C M , et al , J Exp. Med , 1997, 185, 1371, Wada, T , et al , FASEB J , 1996, 10, 1418), asthma (see for example Gonzalo, J -A , et al , J Exp Med , 1998, 188, 157, Lukacs, N W , J Immunol , 1997, 158, 4398), atherosclerosis (see for example Guzman, L. A., et al , Circulation, 1993, 88 (suppl), I-371), delayed type hypersensitivity (see for example Rand, M. L , et al , Am J Pathol , 1996, 148, 855), pulmonary hypertension (see for example Kimura, H , et al , Lab. Invest , 1998, 78, 571), and intraperitoneal adhesion (see for example Zeyneloglu, H B , et al , Am J Obstet. Gynecol , 1998, 179, 438) A peptide antagonist of MCP-1, MCP-1(9-76), has been also reported to inhibit arthritis in the mouse model (see Gong, J -H., J Exp Med , 1997, 186, 131), as well as studies in MCP-1-deficient mice have shown that MCP-1 is essential for monocyte recruitment *in vivo* (see Lu, B , et al , J Exp Med., 1998, 187, 601, Gu, L., et al , Moll Cell, 1998, 2, 275)

Chronic obstructive pulmonary disease (COPD) ranks among the most common causes of death in Western societies It is defined by a progressive decline in lung function, only partly reversible by bronchodilator drugs COPD is characterized by chronic inflammation in the airways or alveoli that differs from that seen in asthma, involving increased numbers of neutrophils, macrophages, CD8+ T cells, and/or mast cells in the airway walls, alveolar compartments, and vascular smooth muscle Cytokines associated with COPD are believed to include tumor necrosis factor (TNF)-alpha, interferon (IFN)-gamma, interleukin (IL)-1 beta, IL-6, IL-8 and MCP-1 CCR2 is known to be a receptor for MCP-1, and recent data support a role for MCP-1 and CCR2 in airway remodeling and

inflammation directly or via macrophages. Thus, antagonists of CCR2 are an attractive approach to therapeutic treatment of COPD (De Boer, W I, Chest, 2002, 121, 209S-218S)

The literature indicates that chemokines such as MCP-1 and MIP-1 α attract monocytes and lymphocytes to disease sites and mediate their activation and thus are thought to be intimately involved in the initiation, progression and maintenance of diseases deeply involving monocytes and lymphocytes, such as atherosclerosis, diabetes, restenosis, rheumatoid arthritis, psoriasis, asthma, ulcerative colitis, nephritis (nephropathy), multiple sclerosis, pulmonary fibrosis, myocarditis, hepatitis, pancreatitis, sarcoidosis, Crohn's disease, endometriosis, congestive heart failure, viral meningitis, cerebral infarction, neuropathy, Kawasaki disease, and sepsis (see for example Rovin, B H, et al, Am. J Kidney Dis, 1998, 31, 1065, Lloyd, C, et al, Curr Opin Nephrol Hypertens, 1998, 7, 281, Conti, P, et al, Allergy and Asthma Proc, 1998, 19, 121, Ransohoff, R. M, et al, Trends Neurosci, 1998, 21, 154, MacDermott, R. P, et al, Inflammatory Bowel Diseases, 1998, 4, 54).

The chemokines bind to specific cell-surface receptors belonging to the family of G-protein-coupled seven-transmembrane-domain proteins (reviewed in Horuk, Trends Pharm Sci, 15, 159-165 (1994)) which are termed "chemokine receptors". On binding their cognate ligands, chemokine receptors transduce an intracellular signal through the associated trimeric G proteins, resulting in, among other responses, a rapid increase in intracellular calcium concentration, changes in cell shape, increased expression of cellular adhesion molecules, degranulation, and promotion of cell migration.

Genes encoding receptors of specific chemokines have been cloned, and it is known that these receptors are G protein-coupled seven-transmembrane receptors present on various leukocyte populations. So far, at least six CXC chemokine receptors (CXCR1-CXCR6) and nine CC chemokine receptors (CCR1-CCR8 and CCR10) have been identified. For example IL-8 is a ligand for CXCR1 and CXCR2, MIP-1 α is a ligand for CCR1 and CCR5, and MCP-1 is a ligand for CCR2A and CCR2B (for reference, see for example, Holmes, W E, et al, Science 1991, 253, 1278-1280, Murphy P M, et al, Science, 253, 1280-1283, Neote, K et al, Cell, 1993, 72, 415-425, Charo, I F, et al, Proc Natl Acad Sci USA, 1994, 91, 2752-2756, Yamagami, S, et al, Biochem Biophys Res Commun., 1994, 202, 1156-1162, Combadier, C, et al, The Journal of Biological Chemistry, 1995, 270, 16491-16494, Power, C A, et al, J Biol Chem, 1995, 270, 19495-19500, Samson, M, et al, Biochemistry, 1996, 35, 3362-3367, Murphy, P M, Annual Review of Immunology, 1994, 12, 592-633) It has

been reported that lung inflammation and granuloma formation are suppressed in CCR1-deficient mice (see Gao, J-L., et al, *J Exp Med.*, 1997, 185, 1959; Gerard, C, et al, *J Clin. Invest.*, 1997, 100, 2022), and that recruitment of macrophages and formation of atherosclerotic lesion decreased in CCR2-deficient mice (see Borring, 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; Borring, L, et al, *J Clin Invest.*, 1997, 100, 2552)

Chemokine receptors are also known as coreceptors for viral entry leading to viral infection such as, for example, HIV infection. Reverse transcription and protein processing are the classic steps of the viral life cycle which antiretroviral therapeutic agents are designed to block. Although many new drugs that are believed to block viral entry hold promise, there is currently no agent to which HIV-1 has not been able to acquire resistance. Multiple rounds of viral replication are required to generate the genetic diversity that forms the basis of resistance. Combination therapy in which replication is maximally suppressed remains a cornerstone of treatment with entry inhibitors, as with other agents. The targeting of multiple steps within the viral entry process is believed to have the potential for synergy (Starr-Spires et al, *Clin. Lab. Med*, 2002, 22(3), 681)

HIV-1 entry into CD4(+) cells requires the sequential interactions of the viral envelope glycoproteins with CD4 and a coreceptor such as the chemokine receptors CCR5 and CXCR4. A plausible approach to blocking this process is to use small molecule antagonists of coreceptor function. The TAK-779 molecule is one such antagonist of CCR5 that acts to prevent HIV-1 infection. TAK-779 inhibits HIV-1 replication at the membrane fusion stage by blocking the interaction of the viral surface glycoprotein gp120 with CCR5. The binding site for TAK-779 on CCR5 is located near the extracellular surface of the receptor, within a cavity formed between transmembrane helices 1, 2, 3, and 7 (Dragic et al, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 2000, 97(10), 5639)

The chemokine receptors CXCR4 and CCR5 are believed to be used as co-receptors by the T cell-tropic (X4) and macrophage-tropic (R5) HIV-1 strains, respectively, for entering their host cells. Propagation of R5 strains of HIV-1 on CD4 lymphocytes and macrophages requires expression of the CCR5 coreceptor on the cell surface. Individuals lacking CCR5 (CCR5 Delta 32 homozygous genotype) are phenotypically normal and resistant to infection with HIV-1. Viral entry can be inhibited by the natural ligands for CXCR4 (the CXC chemokine SDF-1) and CCR5 (the CC chemokines RANTES, MIP-1alpha and MIP-1beta). The first non-peptidic compound that interacts with CCR5, and not with

CXCR4, is a quaternary ammonium derivative, called TAK-779, which also has potent but variable anti-HIV activity (De Clercq et al, *Antivir Chem. Chemother* 2001, 12 Suppl 1, 19

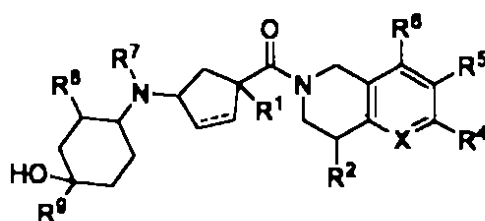
SCH-C (SCH 351125) is another small molecule inhibitor of HIV-1 entry via the CCR5 coreceptor. SCH-C, an oxime-piperidine compound, is a specific CCR5 antagonist as determined in multiple receptor binding and signal transduction assays. This compound specifically inhibits HIV-1 infection mediated by CCR5 in U-87 astrogloma cells but has no effect on infection of CXCR4-expressing cells (Strizki et al, *Proc Natl Acad Sci USA*, 2001, 98(22), 12718 or, Tremblay et al, *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, 2002, 46(5), 1336)

AD101, chemically related to SCH-C, also inhibits the entry of human immunodeficiency virus type 1 (HIV-1) via human CCR5. It has been found that AD101 inhibits HIV-1 entry via rhesus macaque CCR5 while SCH-C does not. Among the eight residues that differ between the human and macaque versions of the coreceptor, only one, methionine-198, accounts for the insensitivity of macaque CCR5 to inhibition by SCH-C. Position 198 is in CCR5 transmembrane (TM) helix 5 and is not located within the previously defined binding site for AD101 and SCH-C, which involves residues in TM helices 1, 2, 3, and 7. Based on studies of amino acid substitutions in CCR5, it has been suggested that the region of CCR5 near residue 198 can influence the conformational state of this receptor (Billick et al, 2004, *J Virol*, 78(8), 4134)

The identification of compounds that modulate the activity of chemokine receptors represents a desirable drug design approach for the needed development of pharmacological agents for the treatment of diseases associated with chemokine receptor activity. The compounds of the present invention help fulfill these and other needs.

SUMMARY OF THE INVENTION

The present invention provides compounds of Formula I



I

or pharmaceutically acceptable salts or prodrugs thereof, wherein constituent members are provided herein.

2A
5

The present invention further provides compositions comprising a compound of Formula I and a pharmaceutically acceptable carrier

The present invention further provides methods of modulating activity of a chemokine receptor comprising contacting said receptor with a compound of Formula I

5 The present invention further provides methods of treating a disease associated with expression or activity of a chemokine receptor in a patient comprising administering to the patient a therapeutically effective amount of a compound of Formula I

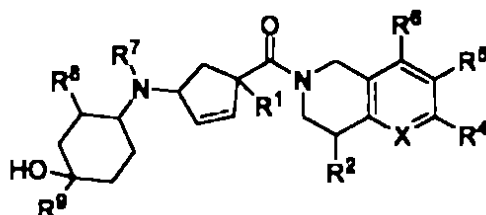
The present invention further provides use of the compounds of Formula I in therapy

10 The present invention further provides use of the compounds of Formula I for the preparation of a medicament for use in therapy

DETAILED DESCRIPTION

Compounds

The present invention provides compounds of Formula I



I

or pharmaceutically acceptable salts or prodrugs thereof, wherein

a dashed line indicates an optional bond,

X is N, NO or CR³,

20 R¹ is C₁₋₆ alkyl, (C₀₋₆ alkyl)-O-(C₁₋₆ alkyl), (C₀₋₆ alkyl)-S-(C₁₋₆ alkyl), (C₀₋₆ alkyl)-(C₃₋₇ cycloalkyl)-(C₀₋₆ alkyl), OH, CO₂R¹⁰, heterocyclyl, CN, NR¹⁰R¹², NSO₂R¹⁰, NCOR¹⁰, NCO₂R¹⁰, NCOR¹⁰, CR¹¹CO₂R¹⁰, CR¹¹OCOR¹⁰, or phenyl,

R² is H, OH, halo, C₁₋₃ alkyl, NR¹⁰R¹², CO₂R¹⁰, CONR¹⁰R¹², NR¹⁰COR¹¹, OCONR¹⁰R¹², NR¹⁰CONR¹⁰R¹², heterocyclyl, CN, NR¹⁰-SO₂-NR¹⁰R¹², NR¹⁰-SO₂-R¹², SO₂-NR¹⁰R¹², or oxo, wherein said C₁₋₃ alkyl is optionally substituted with 1-6 substituents
25 selected from F and OH,

R³ is H, OH, halo, C₁₋₆ alkyl, C₁₋₆ alkoxy, NR¹⁰R¹¹, NR¹⁰CO₂R¹¹, NR¹⁰CONR¹⁰R¹¹, NR¹⁰SO₂NR¹⁰R¹¹, NR¹⁰-SO₂-R¹¹, heterocyclyl, CN, CONR¹⁰R¹², CO₂R¹⁰, NO₂, SR¹⁰, SOR¹⁰, SO₂R¹⁰, or SO₂-NR¹⁰R¹¹,

30 R⁴ is H, C₁₋₆ alkyl, CF₃, OCF₃, Cl, F, Br or phenyl,

25
28

R^5 is C_{1-6} alkyl, C_{1-6} alkoxy, $CO-(C_{1-6}$ alkyl), C_{1-6} thioalkoxy, pyridyl, F, Cl, Br, C_{4-6} cycloalkyl, C_{4-6} cycloalkyloxy, phenyl, phenyloxy, C_{3-6} cycloalkyl, C_{3-6} cycloalkyloxy, heterocyclyl, CN, or CO_2R^{10} , wherein said C_{1-6} alkyl is optionally substituted with one or more OH or F, wherein said C_{1-6} alkoxy, $CO-(C_{1-6}$ alkyl), or C_{1-6} thioalkoxy are optionally substituted with one or more F, wherein said pyridyl, phenyl or phenyloxy is optionally substituted with one or more substituents selected from halo, CF_3 , C_{1-4} alkyl and CO_2R^{10} , wherein said C_{3-6} cycloalkyl or C_{3-6} cycloalkyloxy is optionally substituted with one or more F,

R^6 is H, CF_3 , C_{1-6} alkyl, F, Cl, or Br;

10 R^7 is H or C_{1-6} alkyl optionally substituted by 1-3 substituents selected from halo, OH, CO_2H , $CO_2-(C_{1-6}$ alkyl), or C_{1-3} alkoxy;

R^8 is H, C_{1-6} alkyl, F, C_{1-3} alkoxy, C_{1-3} haloalkoxy, C_{3-6} cycloalkyl, C_{3-6} cycloalkyloxy, OH, CO_2R^{10} , $OCOR^{10}$, wherein said C_{1-6} alkyl is optionally substituted with one or more substituents selected from F, C_{1-3} alkoxy, OH or CO_2R^{10} ,

15 or R^7 and R^8 together form a bridging C_{2-4} alkylene or $-(C_{0-2}$ alkyl)-O- $(C_{1-3}$ alkyl)-group to form a 5-7 membered ring,

R^9 is heterocyclyl optionally substituted with 1-4 substituents selected from C_{1-6} alkyl, C_{2-6} alkenyl, C_{2-6} alkynyl, halo, C_{1-4} haloalkyl, CN, NO_2 , OR^{13} , SR^{13} , $C(O)R^{14}$, $C(O)OR^{13}$, $C(O)NR^{15}R^{16}$, $NR^{15}R^{16}$, $NR^{15}CONHR^{16}$, $NR^{15}C(O)R^{14}$, $NR^{15}C(O)OR^{13}$, $S(O)R^{14}$, $S(O)_2R^{14}$, $S(O)NR^{15}R^{16}$ or $SO_2NR^{15}R^{16}$,

20 R^{10} is H, C_{1-6} alkyl, benzyl, phenyl, or C_{3-6} cycloalkyl, wherein said C_{1-6} alkyl, benzyl, phenyl, or C_{3-6} cycloalkyl is optionally substituted with 1-3 selected from halo, OH, C_{1-3} alkyl, C_{1-3} alkoxy, CO_2H , $CO_2-(C_{1-6}$ alkyl) and CF_3 ,

25 R^{11} is H, OH, C_{1-6} alkyl, C_{1-6} alkoxy, benzyl, phenyl, or C_{3-6} cycloalkyl, wherein said C_{1-6} alkyl, benzyl, phenyl, or C_{3-6} cycloalkyl is optionally substituted with 1-3 substituents selected from halo, OH, C_{1-3} alkyl, C_{1-3} alkoxy, CO_2H , $CO_2-(C_{1-6}$ alkyl) and CF_3 ,

R^{12} is H, C_{1-6} alkyl, benzyl, phenyl, or C_{3-6} cycloalkyl, wherein said C_{1-6} alkyl, benzyl, phenyl, or C_{3-6} cycloalkyl is optionally substituted with 1-3 substituents selected from halo, OH, C_{1-3} alkyl, C_{1-3} alkoxy, CO_2H , $CO_2-(C_{1-6}$ alkyl) and CF_3 ,

30 R^{13} and R^{14} are each, independently, H, C_{1-6} alkyl, C_{1-6} haloalkyl, C_{2-6} alkenyl, C_{2-6} alkynyl, aryl, cycloalkyl, arylalkyl, or cycloalkylalkyl,

R^{15} and R^{16} are each, independently H, C_{1-6} alkyl, C_{1-6} haloalkyl, C_{2-6} alkenyl, C_{2-6} alkynyl, aryl, cycloalkyl, arylalkyl, or cycloalkylalkyl,

26
27

or R¹⁵ and R¹⁶ together with the N atom to which they are attached form a 4-6 membered heterocyclyl group

In some embodiments, X is N or NO

5 In some embodiments, X is CR³

In some embodiments, R¹ is C₁₋₆ alkyl

In some embodiments, R¹ is methyl, ethyl or propyl

In some embodiments, R¹ is prop-2-yl

In some embodiments, R² is H, OH, halo, or C₁₋₃ alkyl

10 In some embodiments, R² is H

In some embodiments, R³ is H, OH, halo or C₁₋₆ alkyl

In some embodiments, R³ is H

In some embodiments, R⁴ is H

In some embodiments, R⁵ is C₁₋₆ alkyl substituted with 1-4 F

15 In some embodiments, R⁵ is CF₃

In some embodiments, R⁶ is H

In some embodiments, R⁷ is H

In some embodiments, R⁸ is H

In some embodiments, R⁹ is heteroaryl optionally substituted with 1-4 substituents

20 selected from C₁₋₆ alkyl, C₂₋₆ alkenyl, C₂₋₆ alkynyl, halo, C₁₋₄ haloalkyl, CN, NO₂, OR¹³, SR¹³, C(O)R¹⁴, C(O)OR¹³, C(O)NR¹⁵R¹⁶, NR¹⁵R¹⁶, NR¹⁵CONHR¹⁶, NR¹⁵C(O)R¹⁴, NR¹⁵C(O)OR¹³, S(O)R¹⁴, S(O)₂R¹⁴, S(O)NR¹⁵R¹⁶ or SO₂NR¹⁵R¹⁶

In some embodiments, R⁹ is heteroaryl wherein the heteroaryl is a 5- or 6-membered

heteroaryl optionally substituted with 1-4 substituents selected from C₁₋₆ alkyl, C₂₋₆ alkenyl,

25 C₂₋₆ alkynyl, halo, C₁₋₄ haloalkyl, CN, NO₂, OR¹³, SR¹³, C(O)R¹⁴, C(O)OR¹³, C(O)NR¹⁵R¹⁶, NR¹⁵R¹⁶, NR¹⁵CONHR¹⁶, NR¹⁵C(O)R¹⁴, NR¹⁵C(O)OR¹³, S(O)R¹⁴, S(O)₂R¹⁴, S(O)NR¹⁵R¹⁶ or SO₂NR¹⁵R¹⁶

In some embodiments, R⁹ is heteroaryl wherein the heteroaryl is pyridyl, pyrimidinyl,

pyrazinyl, pyridazinyl or triazinyl, each optionally substituted with 1-4 substituents selected

30 from C₁₋₆ alkyl, C₂₋₆ alkenyl, C₂₋₆ alkynyl, halo, C₁₋₄ haloalkyl, CN, NO₂, OR¹³, SR¹³, C(O)R¹⁴, C(O)OR¹³, C(O)NR¹⁵R¹⁶, NR¹⁵R¹⁶, NR¹⁵CONHR¹⁶, NR¹⁵C(O)R¹⁴, NR¹⁵C(O)OR¹³, S(O)R¹⁴, S(O)₂R¹⁴, S(O)NR¹⁵R¹⁶ or SO₂NR¹⁵R¹⁶

In some embodiments, R⁹ is heteroaryl wherein the heteroaryl is thienyl, furanyl,

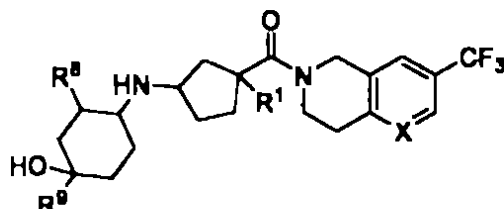
thiazoyl, oxazolyl, or imidazolyl, each optionally substituted with 1-4 substituents selected

27
28

from C₁₋₆ alkyl, C₂₋₆ alkenyl, C₂₋₆ alkynyl, halo, C₁₋₄ haloalkyl, CN, NO₂, OR¹³, SR¹³, C(O)R¹⁴, C(O)OR¹³, C(O)NR¹⁵R¹⁶, NR¹⁵R¹⁶, NR¹⁵CONHR¹⁶, NR¹⁵C(O)R¹⁴, NR¹⁵C(O)OR¹³, S(O)R¹⁴, S(O)₂R¹⁴, S(O)NR¹⁵R¹⁶ or SO₂NR¹⁵R¹⁶

In some embodiments, R⁹ is heteroaryl wherein said heteroaryl is thiazolyl, oxazolyl, pyrimidinyl, or pyridyl, each optionally substituted by 1-3 F, Cl, Br, I, methyl, ethyl, methoxy, ethoxy or trifluoromethyl

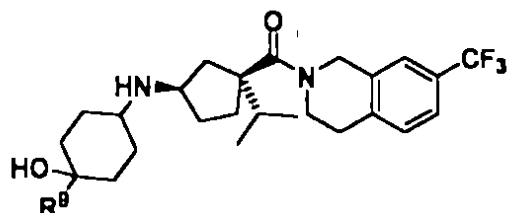
In some embodiments, the compounds have Formula II



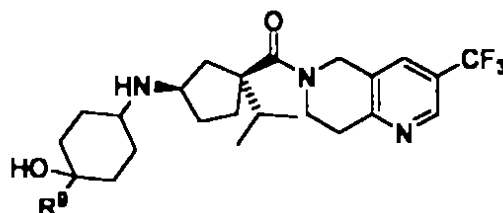
10

II

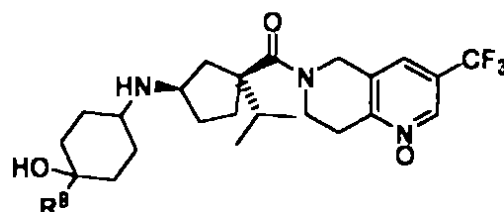
In some embodiments, the compounds have Formula IIIa, IIIb or IIIc



IIIa



IIIb



IIIc

15

At various places in the present specification, substituents of compounds of the invention are disclosed in groups or in ranges. It is specifically intended that the invention include each and every individual subcombination of the members of such groups and ranges. For example, the term "C₁₋₆ alkyl" is specifically intended to individually disclose methyl, ethyl, C₃ alkyl, C₄ alkyl, C₅ alkyl, and C₆ alkyl

For compounds of the invention in which a variable appears more than once, each variable can be a different moiety selected from the Markush group defining the variable. For example, where a structure is described having two R groups that are simultaneously present

28
29

on the same compound, the two R groups can represent different moieties selected from the Markush group defined for R.

It is further appreciated that certain features of the invention, which are, for clarity, described in the context of separate embodiments, can also be provided in combination in a single embodiment. Conversely, various features of the invention which are, for brevity, described in the context of a single embodiment, can also be provided separately or in any suitable subcombination

As used herein, the term "alkyl" is meant to refer to a saturated hydrocarbon group which is straight-chained or branched. Example alkyl groups include methyl (Me), ethyl (Et), propyl (e.g., n-propyl and isopropyl), butyl (e.g., n-butyl, isobutyl, t-butyl), pentyl (e.g., n-pentyl, isopentyl, neopentyl), and the like. An alkyl group can contain from 1 to about 20, from 2 to about 20, from 1 to about 10, from 1 to about 8, from 1 to about 6, from 1 to about 4, or from 1 to about 3 carbon atoms

As used herein, "alkenyl" refers to an alkyl group having one or more double carbon-carbon bonds. Example alkenyl groups include ethenyl, propenyl, cyclohexenyl, and the like

As used herein, "alkynyl" refers to an alkyl group having one or more triple carbon-carbon bonds. Example alkynyl groups include ethynyl, propynyl, and the like

As used herein, "haloalkyl" refers to an alkyl group having one or more halogen substituents. Example haloalkyl groups include CF₃, C₂F₅, CHF₂, CCl₃, CHCl₂, C₂Cl₅, and the like.

As used herein, "aryl" refers to monocyclic or polycyclic (e.g., having 2, 3 or 4 fused rings) aromatic hydrocarbons such as, for example, phenyl, naphthyl, anthracenyl, phenanthrenyl, indanyl, indenyl, and the like. In some embodiments, aryl groups have from 6 to about 20 carbon atoms

As used herein, "cycloalkyl" refers to non-aromatic carbocycles including cyclized alkyl, alkenyl, and alkynyl groups. Cycloalkyl groups can include mono- or polycyclic (e.g., having 2, 3 or 4 fused rings) ring systems as well as spiro ring systems. Example cycloalkyl groups include cyclopropyl, cyclobutyl, cyclopentyl, cyclohexyl, cycloheptyl, cyclopentenyl, cyclohexenyl, cyclohexadienyl, cycloheptatrienyl, norbornyl, norpinyl, norcamyl, adamantyl, and the like. Also included in the definition of cycloalkyl are moieties that have one or more aromatic rings fused (i.e., having a bond in common with) to the cycloalkyl ring, for example, benzo derivatives of pentane, pentene, hexane, and the like. In some embodiments, cycloalkyl groups can have from about 3 to about 10, or about 3 to about 7 ring-forming carbon atoms

7A
30

As used herein, "heterocyclyl" or "heterocycle" refers to a saturated or unsaturated cyclic hydrocarbon wherein one or more of the ring-forming carbon atoms of the cyclic hydrocarbon is replaced by a heteroatom such as O, S, or N. Heterocyclyl groups can be aromatic (e.g., "heteroaryl") or non-aromatic (e.g., "heterocycloalkyl"). Heterocyclyl groups can also correspond to hydrogenated and partially hydrogenated heteroaryl groups. Heterocyclyl groups can include mono- or polycyclic (e.g., having 2, 3 or 4 fused rings) ring systems. Heterocyclyl groups can be characterized as having 3-14 or 3-7 ring-forming atoms. In some embodiments, heterocyclyl groups can contain, in addition to at least one heteroatom, from about 1 to about 13, about 2 to about 10, or about 2 to about 7 carbon atoms and can be attached through a carbon atom or heteroatom. In further embodiments, the heteroatom can be oxidized (e.g., have an oxo or sulfido substituent) or a nitrogen atom can be quaternized. Examples of heterocyclyl groups include morpholino, thiomorpholino, piperazinyl, tetrahydrofuranyl, tetrahydrothienyl, 2,3-dihydrobenzofuryl, 1,3-benzodioxole, benzo-1,4-dioxane, piperidinyl, pyrrolidinyl, isoxazolidinyl, isothiazolidinyl, pyrazolidinyl, oxazolidinyl, thiazolidinyl, imidazolidinyl, and the like, as well as any of the groups listed below for "heteroaryl" and "heterocycloalkyl". Further example heterocycles include pyrimidinyl, phenanthridinyl, phenanthrolinyl, phenazinyl, phenothiazinyl, phenoxathinyl, phenoxazinyl, phthalazinyl, piperazinyl, piperidinyl, 3,6-dihydropyridyl, 1,2,3,6-tetrahydropyridyl, 1,2,5,6-tetrahydropyridyl, piperidonyl, 4-piperidonyl, piperonyl, pteridinyl, purinyl, pyranyl, pyrazinyl, pyrazolidinyl, pyrazolinyl, pyrazolyl, pyridazinyl, pyridooxazole, pyridoimidazole, pyridothiazole, pyridinyl, pyridyl, pyrimidinyl, pyrrolidinyl, pyrrolinyl, 2H-pyrrolyl, pyrrolyl, tetrahydrofuranyl, tetrahydroisoquinolinyl, tetrahydroquinolinyl, tetrazolyl, 6H-1,2,5-thia-diazinyl, 1,2,3-thiadiazolyl, 1,2,4-thiadiazolyl, 1,2,5-thiadiazolyl, 1,3,4-thiadiazolyl, thianthrenyl, thiazolyl, thienyl, thienothiazolyl, thienooxazolyl, thienoimidazolyl, thiophenyl, triazinyl, 1,2,3-triazolyl, 1,2,4-triazolyl, 1,2,5-triazolyl, 1,3,4-triazolyl, xanthenyl, octahydro-isoquinolinyl, oxadiazolyl, 1,2,3-oxadiazolyl, 1,2,4-oxadiazolyl, 1,2,5-oxadiazolyl, 1,3,4-oxadiazolyl, oxazolidinyl, oxazolyl, oxazolidinyl, quinazolmlyl, quinolinyl, 4H-quinolizinyll, quinoxalinyll, quinuclidinyl, acridinyl, azocinyl, benzimidazolyl, benzofuranyl, benzothiofuranyl, benzo-thiophenyl, benzoxazolyl, benzthiazolyl, benztriazolyl, benztetrazolyl, benzisoxazolyl, benzisothiazolyl, benzimidazolinyll, methylenedioxyphenyl, morpholinyl, naphthyridinyl, decahydroquinolinyl, 2H,6H-1,5,2dithiazinyl, dihydrofuro[2,3-b]tetrahydrofuran, furanyl, furazanyl, carbazolyl, 4aH-carbazolyl, carbolinyl, chromanyl, chromenyl, cinnolinyl, imidazolidinyl, imidazolinyll, imidazolyl, 1H-indazolyl, indolenyl, indolinyl, indolizinyll,

3/0
3

indolyl, 3H-indolyl, isobenzofuranyl, isochromanyl, isoindazolyl, isoindolinyl, isoindolyl, isoquinolinyl, isothiazolyl and isoxazolyl. Further examples of heterocycles include azetidin-1-yl, 2,5-dihydro-1H-pyrrol-1-yl, piperindin-1-yl, piperazin-1-yl, pyrrolidin-1-yl, isoquinol-2-yl, pyridin-1-yl, 3,6-dihydropyridin-1-yl, 2,3-dihydroindol-1-yl, 1,3,4,9-tetrahydrocarbolin-2-yl, thieno[2,3-c]pyridin-6-yl, 3,4,10,10a-tetrahydro-1H-pyrazino[1,2-a]indol-2-yl, 1,2,4,4a,5,6-hexahydro-pyrazino[1,2-a]quinolin-3-yl, pyrazino[1,2-a]quinolin-3-yl, diazepan-1-yl, 1,4,5,6-tetrahydro-2H-benzo[f]isoquinolin-3-yl, 1,4,4a,5,6,10b-hexahydro-2H-benzo[f]isoquinolin-3-yl, 3,3a,8,8a-tetrahydro-1H-2-aza-cyclopenta[a]inden-2-yl, and 2,3,4,7-tetrahydro-1H-azepin-1-yl, azepan-1-yl.

As used herein, "heteroaryl" groups refer to an aromatic heterocycle having at least one heteroatom ring member such as sulfur, oxygen, or nitrogen. Heteroaryl groups include monocyclic and polycyclic (e.g., having 2, 3 or 4 fused rings) systems. Examples of heteroaryl groups include without limitation, pyridyl, pyrimidinyl, pyrazinyl, pyridazinyl, triazinyl, furyl (furanyl), quinolyl, isoquinolyl, thienyl, imidazolyl, thiazolyl, indolyl, pyrrolyl, oxazolyl, benzofuryl, benzothienyl, benzthiazolyl, isoxazolyl, pyrazolyl, triazolyl, tetrazolyl, indazolyl, 1,2,4-thiadiazolyl, isothiazolyl, benzothienyl, purinyl, carbazolyl, benzimidazolyl, indolinyl, and the like. In some embodiments, the heteroaryl group has from 1 to about 20 carbon atoms, and in further embodiments from about 3 to about 20 carbon atoms. In some embodiments, the heteroaryl group contains 3 to about 14, 3 to about 7, or 5 to 6 ring-forming atoms. In some embodiments, the heteroaryl group has 1 to about 4, 1 to about 3, or 1 to 2 heteroatoms.

As used herein, "heterocycloalkyl" refers to non-aromatic heterocycles including cyclized alkyl, alkenyl, and alkynyl groups where one or more of the ring-forming carbon atoms is replaced by a heteroatom such as an O, N, or S atom. Example "heterocycloalkyl" groups include morpholino, thiomorpholino, piperazinyl, tetrahydrofuranyl, tetrahydrothienyl, 2,3-dihydrobenzofuryl, 1,3-benzodioxole, benzo-1,4-dioxane, piperidinyl, pyrrolidinyl, isoxazolidinyl, isothiazolidinyl, pyrazolidinyl, oxazolidinyl, thiazolidinyl, imidazolidinyl, and the like. Also included in the definition of heterocycloalkyl are moieties that have one or more aromatic rings fused (i.e., having a bond in common with) to the nonaromatic heterocyclic ring, for example phthalimidyl, naphthalimidyl, and benzo derivatives of heterocycles such as indolene and isoindolene groups. In some embodiments, the heterocycloalkyl group has from 1 to about 20 carbon atoms, and in further embodiments from about 3 to about 20 carbon atoms. In some embodiments, the heterocycloalkyl group contains 3 to about 14, 3 to about 7, or 5 to 6 ring-forming atoms. In some embodiments, the

3X
32

heterocycloalkyl group has 1 to about 4, 1 to about 3, or 1 to 2 heteroatoms. In some embodiments, the heterocycloalkyl group contains 0 to 3 double bonds. In some embodiments, the heterocycloalkyl group contains 0 to 2 triple bonds.

As used herein, "halo" or "halogen" includes fluoro, chloro, bromo, and iodo.

5 As used herein, "alkoxy" refers to an -O-alkyl group. Example alkoxy groups include methoxy, ethoxy, propoxy (e.g., n-propoxy and isopropoxy), t-butoxy, and the like.

As used herein, "thioalkoxy" refers to an -S-alkyl group.

As used here, "haloalkoxy" refers to an -O-haloalkyl group. An example haloalkoxy group is OCF_3 .

10 As used herein, "cycloalkyloxy" refers to -O-cycloalkyl.

As used herein, "aralkyl" refers to an alkyl group substituted by an aryl group.

As used herein, "cycloalkylalkyl" refers to an alkyl group substituted by a cycloalkyl group.

As used herein, "heterocyclylalkyl" refers to an alkyl moiety substituted by a heterocarbocyclyl group. Example heterocyclylalkyl groups include "heteroarylalkyl" (alkyl substituted by heteroaryl) and "heterocycloalkylalkyl" (alkyl substituted by heterocycloalkyl). In some embodiments, heterocyclylalkyl groups have from 3 to 24 carbon atoms in addition to at least one ring-forming heteroatom.

As used herein "oxo" refers to =O.

20 The compounds described herein can be asymmetric (e.g., having one or more stereocenters). All stereoisomers, such as enantiomers and diastereomers, are intended unless otherwise indicated. Compounds of the present invention that contain asymmetrically substituted carbon atoms can be isolated in optically active or racemic forms. Methods on how to prepare optically active forms from optically active starting materials are known in the art, such as by resolution of racemic mixtures or by stereoselective synthesis. Many
25 geometric isomers of olefins, C=N double bonds, and the like can also be present in the compounds described herein, and all such stable isomers are contemplated in the present invention. Cis and trans geometric isomers of the compounds of the present invention are described and may be isolated as a mixture of isomers or as separated isomeric forms.

30 Resolution of racemic mixtures of compounds can be carried out by any of numerous methods known in the art. An example method includes fractional recrystallization using a "chiral resolving acid" which is an optically active, salt-forming organic acid. Suitable resolving agents for fractional recrystallization methods are, for example, optically active acids, such as the D and L forms of tartaric acid, diacetyltartaric acid, dibenzoyltartaric acid,

7/2
3

mandelic acid, malic acid, lactic acid or the various optically active camphorsulfonic acids such as β -camphorsulfonic acid. Other resolving agents suitable for fractional crystallization methods include stereoisomerically pure forms of α -methylbenzylamine (e.g., *S* and *R* forms, or diastereomerically pure forms), 2-phenylglycinol, norephedrine, ephedrine, N-methylephedrine, cyclohexylethylamine, 1,2-diaminocyclohexane, and the like

Resolution of racemic mixtures can also be carried out by elution on a column packed with an optically active resolving agent (e.g., dinitrobenzoylphenylglycine). Suitable elution solvent composition can be determined by one skilled in the art.

Compounds of the invention also include tautomeric forms, such as keto-enol tautomers

Compounds of the invention can also include all isotopes of atoms occurring in the intermediates or final compounds. Isotopes include those atoms having the same atomic number but different mass numbers. For example, isotopes of hydrogen include tritium and deuterium

The phrase "pharmaceutically acceptable" is employed herein to refer to those compounds, materials, compositions, and/or dosage forms which are, within the scope of sound medical judgment, suitable for use in contact with the tissues of human beings and animals without excessive toxicity, irritation, allergic response, or other problem or complication, commensurate with a reasonable benefit/risk ratio

The present invention also includes pharmaceutically acceptable salts of the compounds described herein. As used herein, "pharmaceutically acceptable salts" refers to derivatives of the disclosed compounds wherein the parent compound is modified by converting an existing acid or base moiety to its salt form. Examples of pharmaceutically acceptable salts include, but are not limited to, mineral or organic acid salts of basic residues such as amines, alkali or organic salts of acidic residues such as carboxylic acids, and the like. The pharmaceutically acceptable salts of the present invention include the conventional non-toxic salts or the quaternary ammonium salts of the parent compound formed, for example, from non-toxic inorganic or organic acids. The pharmaceutically acceptable salts of the present invention can be synthesized from the parent compound which contains a basic or acidic moiety by conventional chemical methods. Generally, such salts can be prepared by reacting the free acid or base forms of these compounds with a stoichiometric amount of the appropriate base or acid in water or in an organic solvent, or in a mixture of the two, generally, nonaqueous media like ether, ethyl acetate, ethanol, isopropanol, or acetonitrile are

25 37
preferred. Lists of suitable salts are found in *Remington's Pharmaceutical Sciences*, 17th ed., Mack Publishing Company, Easton, Pa., 1985, p. 1418 and *Journal of Pharmaceutical Science*, 66, 2 (1977), each of which is incorporated herein by reference in its entirety.

The present invention also includes prodrugs of the compounds described herein. As used herein, "prodrugs" refer to any covalently bonded carriers which release the active parent drug when administered to a mammalian subject. Prodrugs can be prepared by modifying functional groups present in the compounds in such a way that the modifications are cleaved, either in routine manipulation or *in vivo*, to the parent compounds. Prodrugs include compounds wherein hydroxyl, amino, sulfhydryl, or carboxyl groups are bonded to any group that, when administered to a mammalian subject, cleaves to form a free hydroxyl, amino, sulfhydryl, or carboxyl group respectively. Examples of prodrugs include, but are not limited to, acetate, formate and benzoate derivatives of alcohol and amine functional groups in the compounds of the invention. Preparation and use of prodrugs is discussed in T Higuchi and V. Stella, "Pro-drugs as Novel Delivery Systems," Vol. 14 of the ACS Symposium Series, and in *Bioreversible Carriers in Drug Design*, ed. Edward B. Roche, American Pharmaceutical Association and Pergamon Press, 1987, both of which are hereby incorporated by reference in their entirety.

Synthesis

Compounds of the invention, including salts, hydrates, and solvates thereof, can be prepared using known organic synthesis techniques and can be synthesized according to any of numerous possible synthetic routes.

The reactions for preparing compounds of the invention can be carried out in suitable solvents which can be readily selected by one of skill in the art of organic synthesis. Suitable solvents can be substantially nonreactive with the starting materials (reactants), the intermediates, or products at the temperatures at which the reactions are carried out, e.g., temperatures which can range from the solvent's freezing temperature to the solvent's boiling temperature. A given reaction can be carried out in one solvent or a mixture of more than one solvent. Depending on the particular reaction step, suitable solvents for a particular reaction step can be selected.

Preparation of compounds of the invention can involve the protection and deprotection of various chemical groups. The need for protection and deprotection, and the selection of appropriate protecting groups can be readily determined by one skilled in the art. The chemistry of protecting groups can be found, for example, in T. W. Green and P. G. M.

27
35

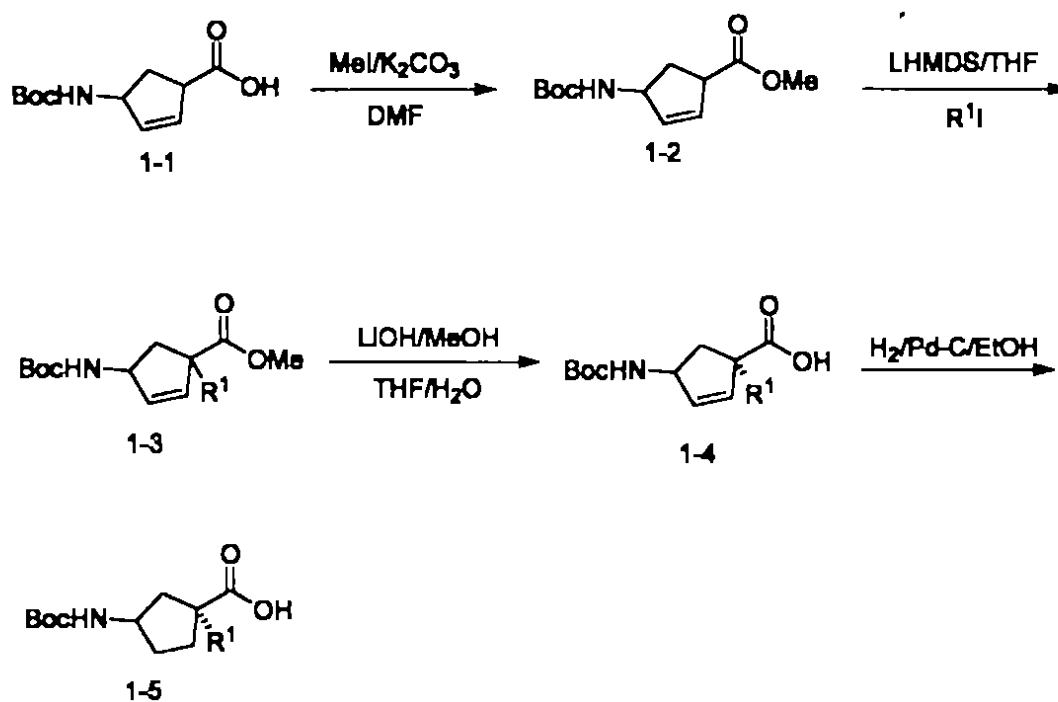
Wuts, *Protective Groups in Organic Synthesis*, 3rd Ed., Wiley & Sons, Inc., New York (1999), which is incorporated herein by reference in its entirety

Reactions can be monitored according to any suitable method known in the art. For example, product formation can be monitored by spectroscopic means, such as nuclear magnetic resonance spectroscopy (e.g., ^1H or ^{13}C) infrared spectroscopy, spectrophotometry (e.g., UV-visible), or mass spectrometry, or by chromatography such as high performance liquid chromatography (HPLC) or thin layer chromatography

Example synthetic routes to compounds of the invention are provided in Schemes 1-6 below, where constituent members of the depicted formulae are defined herein

Intermediates of formula 1-5 can be prepared using the protocol described in Scheme 1. The commercially available carboxylic acid 1-1 can be converted to an ester such as a methyl ester by treatment with iodomethane/potassium carbonate in DMF. The resulting ester 1-2 can be subjected to an alkylation with a halide such as an iodide (R^1I) using a base such as lithium hexamethyldisilazide (LHMDS) to provide the alkylated product 1-3 as a mixture of *cis* and *trans* diastereomers (4:1 ratio). The minor *trans* diastereomer can be removed by crystallization following hydrolysis of the ester to an acid. The resulting enantiopure acid 1-4 is subjected to a hydrogenation using a catalyst such as Pd-C to afford the saturated carboxylic acid 1-5.

Scheme 1

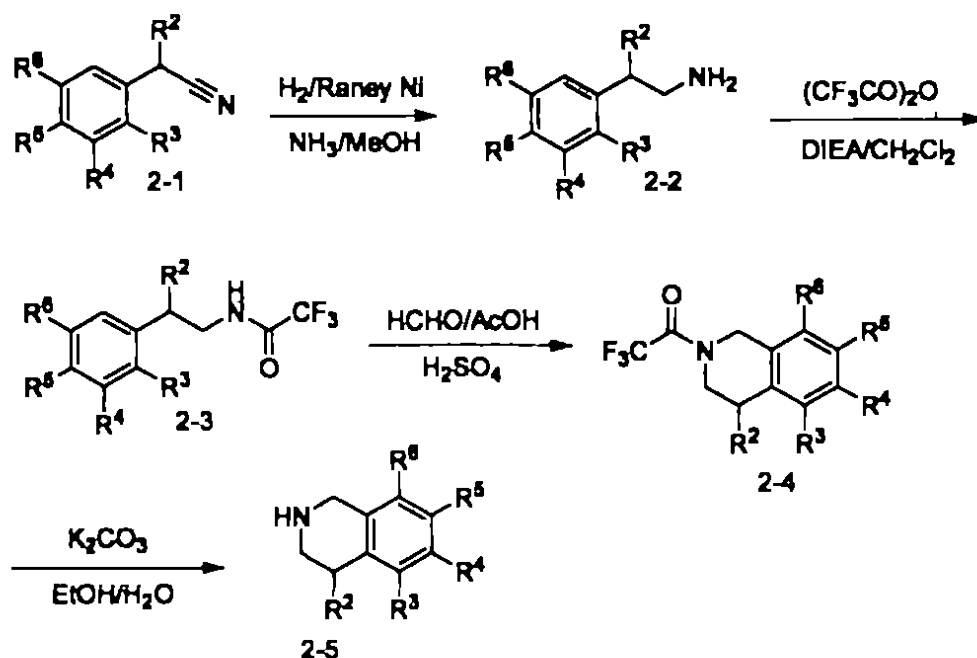


3/5
36

Intermediates of formula 2-5 can be prepared using the procedures outlined in Scheme 2. Following reduction of the commercially available 2-1 (e.g., 4-trifluoromethylphenylacetonitrile) to an amine by hydrogenation using a catalyst such as Raney Nickel, acylation of the amine with trifluoroacetic anhydride can give rise to the amide 2-3. The resulting amide can be treated with formaldehyde in the presence of a strong acid such as sulfuric acid to give the cyclized tetrahydroisoquinoline derivative 2-4. Removal of the trifluoroacetyl group by treatment with potassium carbonate in water and ethanol provides the intermediate 2-5.

10

Scheme 2



Compounds of formula 3-9 (e.g., 5-aza-tetrahydroisoquinoline) can be prepared according to Scheme 3. The commercially available intermediate of formula 3-1 (e.g., 5-trifluoromethylpyridin-2-ol) can be brominated by treatment with bromine in acetic acid to form intermediates of formula 3-2. Lithiation of the intermediates of formula 3-2 using an alkyl lithium such as n-butyllithium or *tert*-butyllithium followed by quenching with DMF can give rise to the aldehyde 3-3. The aldehyde can be converted to a cyano group by treatment with hydroxylamine in the presence of sodium formate/formic acid to yield intermediates 3-4. Following conversion of the hydroxyl to a chloro (3-5), displacement of the chloro with *tert*-butyl methyl malonate yields the diester 3-6. Hydrogenation in the

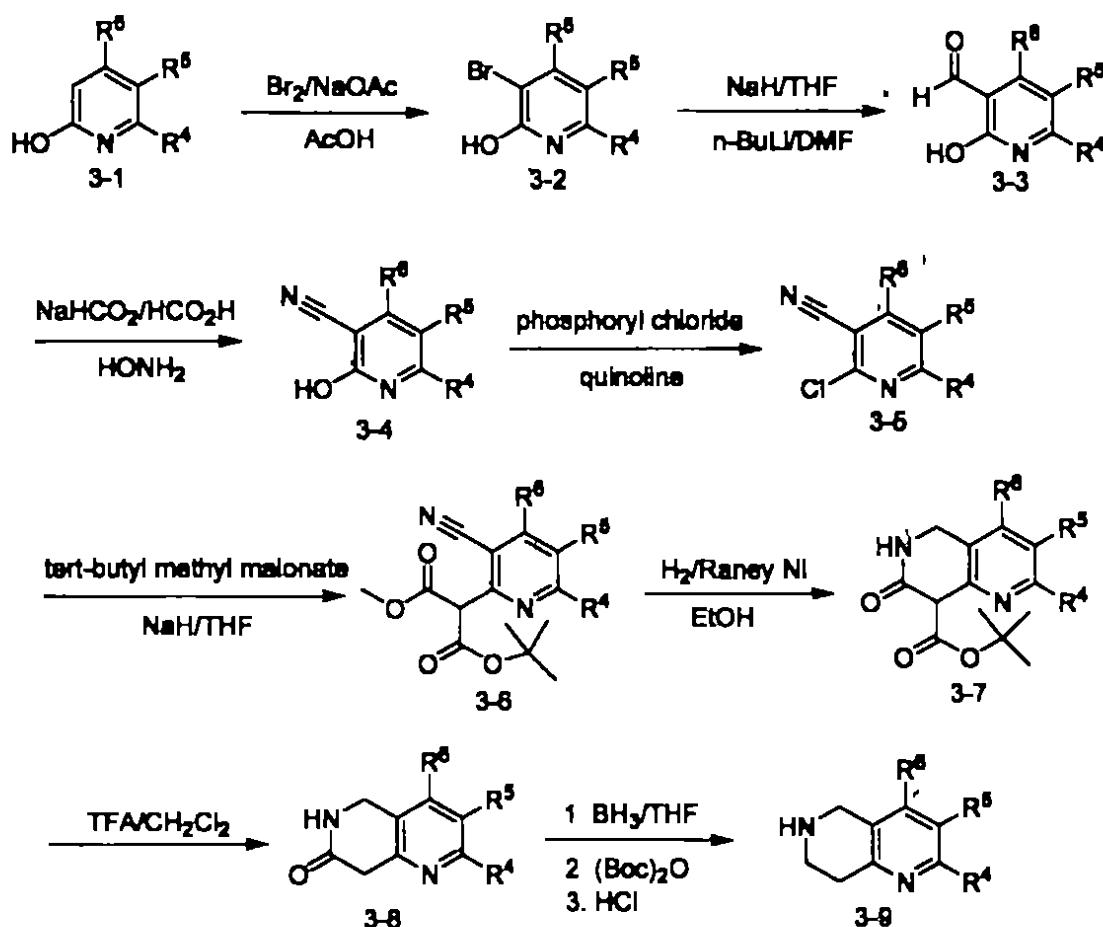
15

20

2/6
27

presence of catalyst such as Raney Nickel reduces the cyano group to an amine which cyclized with the methyl ester to form a lactam. Treatment of the lactam with a strong acid such as TFA removes the *tert*-butoxycarbonyl moiety. The resulting lactam 3-8 is reduced to an amine using borane, which is purified through protection of the amine with Boc. Removal of the Boc using an acid such as HCl in dioxane affords the product 3-9.

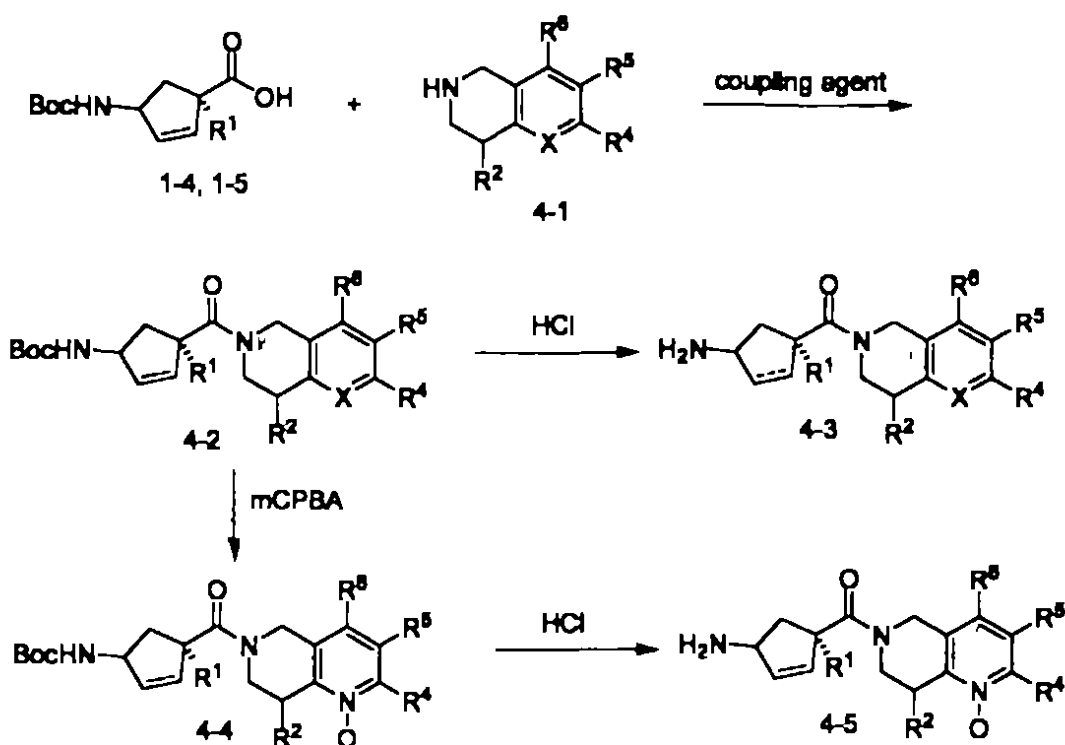
Scheme 3



The carboxylic acid intermediate of formula 1-5 can be coupled with an amine of formula 4-1 using a standard amide formation agent such as PyBrop or BOP. When X=N, the resulting amide 4-2 can be oxidized using an oxidant such as mCPBA to provide an N-oxide 4-4. Removal of the Boc group of 4-2 and 4-4 using an acid such as HCl in dioxane gives rise to the free amines 4-3 and 4-5 respectively.

37
28

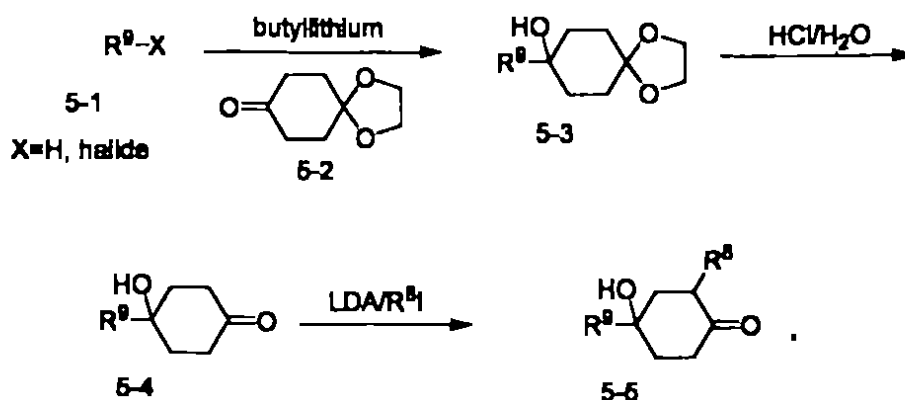
Scheme 4



Cyclohexanone derivatives of formula 5-5 can be prepared using a sequence depicted in Scheme 5. A heterocycle (R^9-X , wherein X is H or halo) can be lithiated by treatment with butyllithium and the resulting anion can be quenched with 1,4-cyclohexanone mono-ethylene ketal (5-2) to give the alcohol 5-3. Treatment of 5-3 with aqueous acid such as HCl in water converts the ketal to a ketone. Alkylation of the resulting ketone 5-4 by treatment with LDA followed by quenching with an alkyl halide such as R^8I affords the cyclohexanone derivatives of formula 5-5. Substituents on the heterocycle can be present prior to lithiation or the heterocycle can be derivatized in later steps according to routine methods, such as additional lithiation reactions, to form compounds of the invention.

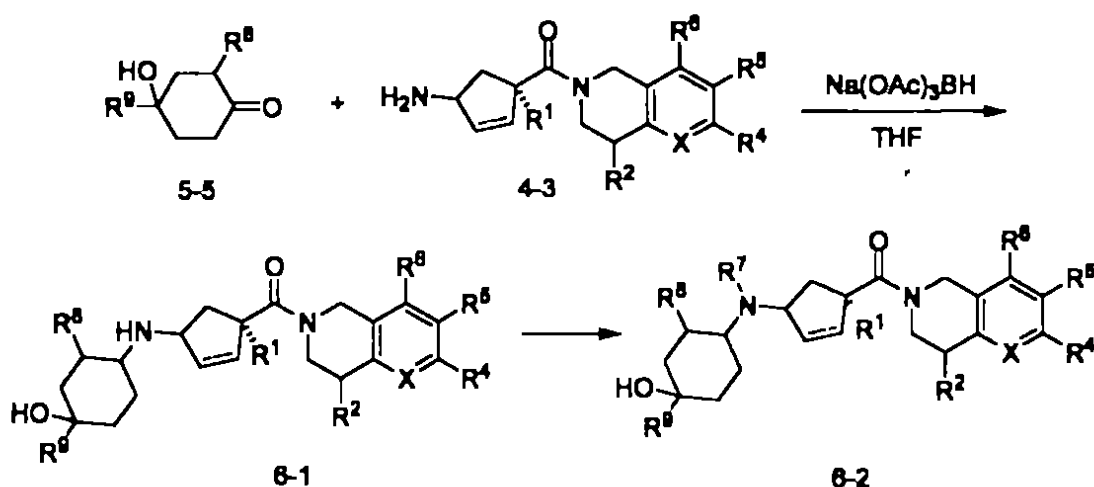
38/39

Scheme 5



Compounds of the invention can be assembled as shown in Scheme 6. Reductive amination of a ketone of formula 5-5 with an amine of formula 4-3 using a reducing agent such as sodium triacetoxyborohydride produces compounds of formula 6-1. The linking amine of 6-1 can be optionally alkylated, acylated, protected, and the like according to routine methods to form derivatives of formula 6-2.

Scheme 6



Methods

In some embodiments, compounds of the invention can modulate activity of one or more chemokine receptors. The term "modulate" is meant to refer to an ability to increase or decrease activity of a receptor. Accordingly, compounds of the invention can be used in methods of modulating a chemokine receptor by contacting the receptor with any one or more

39/10

of the compounds or compositions described herein. In some embodiments, compounds of the present invention can act as inhibitors of chemokine receptors. In further embodiments, the compounds of the invention can be used to modulate activity of a chemokine receptor in an individual in need of modulation of the receptor by administering a modulating amount of a compound of Formula I

Chemokine receptors to which the present compounds bind and/or modulate include any chemokine receptor. In some embodiments, the chemokine receptor belongs to the CC family of chemokine receptors including, for example, CCR1, CCR2, CCR3, CCR4, CCR5, CCR6, CCR7, CCR8 and CCR10. In some embodiments, the chemokine receptor is CCR2

The compounds of the invention can be selective. By "selective" is meant that a compound binds to or inhibits a chemokine receptor with greater affinity or potency, respectively, compared to at least one other chemokine receptor

Compounds of the invention can be selective inhibitors or binders of CCR2, meaning that the compounds of the invention can bind to or inhibit CCR2 with greater affinity or potency, respectively, than for another chemokine receptor such as at least one of CCR1, CCR3, CCR4, CCR5, CCR6, CCR7, CCR8 and CCR10. In some embodiments, the compounds of the invention have binding or inhibition selectivity for CCR2 over CCR5. In some embodiments, the compounds of the invention have binding or inhibition selectivity for CCR2 over CCR1. In some embodiments, the compounds of the invention have binding or inhibition selectivity for CCR2 over any other CCR. Selectivity can be at least about 10-fold, at least about 20-fold, at least about 50-fold, at least about 100-fold, at least about 200-fold, at least about 500-fold or at least about 1000-fold. Binding affinity and inhibitor potency can be measured according to routine methods in the art, such as according to the assays provided herein

The present invention further provides methods of treating a chemokine receptor-associated disease or disorder in an individual (e.g., patient) by administering to the individual in need of such treatment a therapeutically effective amount or dose of a compound of the present invention or a pharmaceutical composition thereof. A chemokine receptor-associated disease can include any disease, disorder or condition that is directly or indirectly linked to expression or activity of the chemokine or chemokine receptor. A chemokine or chemokine receptor-associated disease can also include any disease, disorder or condition that can be prevented, ameliorated, or cured by modulating chemokine receptor activity

Examples of chemokine or chemokine receptor-associated diseases, disorders and conditions include inflammation and inflammatory diseases, metabolic diseases, immune disorders and cancer. In some embodiments, the chemokine receptor-associated disease is a viral infection such as HIV infection. Examples of inflammatory diseases include diseases having an inflammatory component such as asthma, seasonal and perennial allergic rhinitis, sinusitis, conjunctivitis, age-related macular degeneration, food allergy, scombroid poisoning, psoriasis, urticaria, pruritus, eczema, inflammatory bowel disease, thrombotic disease, otitis media, liver cirrhosis, cardiac disease, Alzheimer's disease, sepsis, restenosis, atherosclerosis, type II diabetes, metabolic syndrome, multiple sclerosis, Crohn's disease, ulcerative colitis, hypersensitivity lung diseases, drug-induced pulmonary fibrosis, chronic obstructive pulmonary disease (COPD), rheumatoid arthritis, nephritis, ulcerative colitis, atopic dermatitis, stroke, acute nerve injury, sarcoidosis, hepatitis, endometriosis, neuropathic pain, hypersensitivity pneumonitis, eosinophilic pneumonias, delayed-type hypersensitivity, interstitial lung disease (ILD) (e.g., idiopathic pulmonary fibrosis, or ILD associated with rheumatoid arthritis, systemic lupus erythematosus, ankylosing spondylitis, systemic sclerosis, Sjogren's syndrome, polymyositis or dermatomyositis) and the like. Examples of immune disorders include rheumatoid arthritis, psoriatic arthritis, systemic lupus erythematosus, myasthenia gravis, juvenile onset diabetes, glomerulonephritis, autoimmune thyroiditis, organ transplant rejection including allograft rejection and graft-versus-host disease. Examples of cancers include cancers such as breast cancer, ovarian cancer, multiple myeloma and the like that are characterized by infiltration of macrophages (e.g., tumor associated macrophages, TAMs) into tumors or diseased tissues.

As used herein, the term "contacting" refers to the bringing together of indicated moieties in an *in vitro* system or an *in vivo* system. For example, "contacting" the chemokine receptor with a compound of the invention includes the administration of a compound of the present invention to an individual or patient, such as a human, having a chemokine receptor, as well as, for example, introducing a compound of the invention into a sample containing a cellular or purified preparation containing the chemokine receptor.

As used herein, the term "individual" or "patient," used interchangeably, refers to any animal, including mammals, preferably mice, rats, other rodents, rabbits, dogs, cats, swine, cattle, sheep, horses, or primates, and most preferably humans.

As used herein, the phrase "therapeutically effective amount" refers to the amount of active compound or pharmaceutical agent that elicits a biological or medicinal response that

91
RV

is considered meaningful in a tissue, system, animal, individual or human by a researcher, veterinarian, medical doctor or other clinician, which includes one or more of the following

(1) preventing the disease, for example, preventing a disease, condition or disorder in an individual who may be predisposed to the disease, condition or disorder but does not yet experience or display the pathology or symptomatology of the disease (non-limiting examples are preventing hypersensitivity lung diseases, drug-induced pulmonary fibrosis, chronic obstructive pulmonary disease (COPD), graft-versus-host disease and/or allograft rejection after transplantation, viral infection, insulin resistance, atherosclerosis, or preventing allergic reactions such as atopic dermatitis, delayed type hypersensitivity, or seasonal or perennial allergic rhinitis),

(2) inhibiting the disease and its progression, for example, inhibiting a disease, condition or disorder in an individual who is experiencing or displaying the pathology or symptomatology of the disease, condition or disorder (i.e., arresting further development of the pathology and/or symptomatology) such as inhibiting the inflammatory or autoimmune response in hypersensitivity lung diseases, drug-induced pulmonary fibrosis, chronic obstructive pulmonary disease (COPD), rheumatoid arthritis, lupus or psoriasis, or inhibiting progression of atherosclerotic plaques, Alzheimer's disease, macular degeneration or the progression of insulin resistance to a diabetic state, or inhibiting tumor growth or stabilizing viral load in the case of a viral infection, and

(3) ameliorating the disease, for example, ameliorating a disease, condition or disorder in an individual who is experiencing or displaying the pathology or symptomatology of the disease, condition or disorder (i.e., reversing the pathology and/or symptomatology) such as decreasing the autoimmune response in hypersensitivity lung diseases, drug-induced pulmonary fibrosis, chronic obstructive pulmonary disease (COPD), rheumatoid arthritis, lupus or psoriasis, or shrinking a tumor associated with cancer or lowering viral load in the case of a viral infection.

One or more additional pharmaceutical agents such as, for example, anti-viral agents, antibodies, anti-inflammatory agents, insulin secretagogues and sensitizers, serum lipid and lipid-carrier modulating agents, and/or immunosuppressants can be used in combination with the compounds of the present invention for treatment of chemokine receptor-associated diseases, disorders or conditions. The agents can be combined with the present compounds in a single or continuous dosage form, or the agents can be administered simultaneously or sequentially as separate dosage forms.

AL
B

Suitable antiviral agents contemplated for use in combination with the compounds of the present invention can comprise nucleoside and nucleotide reverse transcriptase inhibitors (NRTIs), non-nucleoside reverse transcriptase inhibitors (NNRTIs), protease inhibitors, entry inhibitors, fusion inhibitors, maturation inhibitors, and other antiviral drugs

5 Example suitable NRTIs include zidovudine (AZT), didanosine (ddI), zalcitabine (ddC), stavudine (d4T), lamivudine (3TC), abacavir (1592U89), adefovir dipivoxil [bis(POM)-PMEA], lobucavir (BMS-180194), BCH-10652, emtricitabine [(-)-FTC], beta-L-FD4 (also called beta-L-D4C and named beta-L-2', 3'-dideoxy-5-fluoro-cytidine), DAPD, ((-)-beta-D-2,6,-diamino-purine dioxolane), and lodenosine (FddA)

10 Typical suitable NNRTIs include nevirapine (BI-RG-587), delaviradine (BHAP, U-90152), efavirenz (DMP-266), PNU-142721, AG-1549, MKC-442 (1-(ethoxy-methyl)-5-(1-methylethyl)-6-(phenylmethyl)-(2,4(1H,3H)-pyrimidin-2(1H)-one), and (+)-calanolide A (NSC-675451) and B

15 Typical suitable protease inhibitors include saquinavir (Ro 31-8959), ritonavir (ABT-538), indinavir (MK-639), nelfinavir (AG-1343), amprenavir (141W94), lasinavir (BMS-234475), DMP-450, BMS-2322623, ABT-378, and AG-1549

Other antiviral agents include hydroxyurea, ribavirin, IL-2, IL-12, pentafuside, enfuvirtide, C-34, the cyclotriazadisulfonamide CADA, PA-457 and Yissum Project No 11607

20 In some embodiments, anti-inflammatory or analgesic agents contemplated for use in combination with the compounds of the present invention can comprise, for example, an opiate agonist, a lipoxygenase inhibitor such as an inhibitor of 5-lipoxygenase, a cyclooxygenase inhibitor such as a cyclooxygenase-2 inhibitor, an interleukin inhibitor such as an interleukin-1 inhibitor, a TNF inhibitor such as infliximab, etanercept, or adalimumab
25 an NNMA antagonist, an inhibitor of nitric oxide or an inhibitor of the synthesis of nitric oxide, a non-steroidal antiinflammatory agent, or a cytokine-suppressing antiinflammatory agent, for example, such as acetaminophen, aspirin, codeine, fentanyl, ibuprofen, indomethacin, ketodolac, morphine, naproxen, phenacetin, piroxicam, a steroidal analgesic, sufentanyl, sunlindac, tenidap, and the like. Similarly, the instant compounds can be
30 administered with a pain reliever; a potentiator such as caffeine, an H2-antagonist, simethicone, aluminum or magnesium hydroxide, a decongestant such as phenylephrine, phenylpropanolamine, pseudophedrine, oxymetazoline, ephinephrine, naphazoline, xylometazoline, propylhexedrine, or levo-desoxyephedrine, an antitussive such as codeine,

43
A

hydrocodone, caramiphen, carbetapentane, or dexamethorphan, a diuretic, and a sedating or non-sedating antihistamine

In some embodiments, pharmaceutical agents contemplated for use in combination with the compounds of the present invention can comprise but are not limited to (a) VLA-4 antagonists such as those described in US 5,510,332, W095/15973, W096/01644, W096/06108, W096/20216, W096/229661, W096/31206, W096/4078, W097/030941, W097/022897 WO 98/426567 W098/53814, W098/53817, W098/538185, W098/54207, and W098/58902, (b) steroids such as beclornethasone, methylprednisolone, betamethasone, prednisone, dexamethasone, and hydrocortisone, (c) immunosuppressants such as cyclosporin, tacrolimus, rapamycin and other FK506 type immunosuppressants, (d) antihistamines (H1-histamine antagonists) such as brompheniramine, chlorpheniramine, dexchlorpheniramine, triprolidine, clemastine, diphenhydramine, diphenylpyraline, tripeleminamine, hydroxyzine, methdilazine, promethazine, trimeprazine, azatadine, cyproheptadine, antazoline, pheniramine pyrilamine, astemizole, terfenadine, loratadine, cetirizine, fexofenadine, descarboethoxyloratadine, and the like, (e) non-steroidal anti-asthmatics such as terbutaline, metaproterenol, fenoterol, isoethaline, albuterol, bitolterol, pirbuterol, theophylline, cromolyn sodium, atropine, ipratropium bromide, leukotriene antagonists (e.g., zafirlukast, montelukast, pranlukast, iralukast, pobelukast, SKB-106,203), leukotriene biosynthesis inhibitors (e.g., zileuton, BAY-1005), (f) nonsteroidal antiinflammatory agents (NSAIDs) such as propionic acid derivatives (e.g., alminoprofen, benoxaprofen, bucloxic acid, carprofen, fenbufen, fenoprofen, fluprofen, flurbiprofen, ibuprofen, indoprofen, ketoprofen, miroprofen, naproxen, oxaprozin, piroprofen, pranoprofen, suprofen, tiaprofenic acid, and tiroxaprofen), acetic acid derivatives (e.g., indomethacin, acemetacin, alclofenac, clidanac, diclofenac, fenclofenac, fencloxic acid, fentiazac, furofenac, ibufenac, isoxepac, oxpinac, sulindac, tiopinac, tolmetin, zidometacin, and zomepirac), fenamic acid derivatives (flufenamic acid, meclofenamic acid, mefenamic acid, niflumic acid and tolfenamic acid), biphenylcarboxylic acid derivatives (diflunisal and flufenisal), oxicams (isoxicam, piroxicam, sudoxicam and tenoxicam), salicylates (acetyl salicylic acid, sulfasalazine) and the pyrazolones (apazone, bezpiperylon, feprazone, mofebutazone, oxyphenbutazone, phenylbutazone), (g) cyclooxygenase-2 (COX-2) inhibitors, (h) inhibitors of phosphodiesterase type IV (PDE-IV), (i) other antagonists of the chemokine receptors, especially CXCR-4, CCR1, CCR2, CCR3 and CCR5, (j) cholesterol lowering agents such as HMG-CoA reductase inhibitors (lovastatin, simvastatin and pravastatin, fluvastatin, atorvastatin, and other statins), sequestrants (cholestyramine and colestipol), nicotinic acid,

7A
10

fenofibric acid derivatives (gemfibrozil, clofibrat, fenofibrate and benzaifibrate), and probucol, (k) anti-inflammatory biologic agents such as anti-TNF therapies, anti-IL-1 receptor, CTLA-4Ig, anti-CD20, and anti-VLA4 antibodies, (l) anti-diabetic agents such as insulin, sulfonylureas, biguanides (metformin), U-glucosidase inhibitors (acarbose) and orlistatones (troglitazone and pioglitazone), (m) preparations of interferon beta (interferon beta-10, interferon beta-1 P), (n) other compounds such as aminosalicylic acids, antimetabolites such as azathioprine and 6-mercaptopurine, and cytotoxic cancer chemotherapeutic agents. The weight ratio of the compound of the present invention to the second active ingredient may be varied and will depend upon the effective dose of each ingredient

For example, a CCR2 antagonist can be used in combination with an anti-inflammatory pharmaceutical agent in the treatment of inflammation, metabolic disease, autoimmune disease, cancer or viral infection to improve the treatment response as compared to the response to the therapeutic agent alone, without exacerbation of its toxic effects. Additive or synergistic effects are desirable outcomes of combining a CCR2 antagonist of the present invention with an additional agent.

Pharmaceutical Formulations and Dosage Forms

When employed as pharmaceuticals, the compounds of Formula I can be administered in the form of pharmaceutical compositions. These compositions can be prepared in a manner well known in the pharmaceutical art, and can be administered by a variety of routes depending upon whether local or systemic treatment is desired and upon the area to be treated. Administration can be topical (including ophthalmic and to mucous membranes including intranasal, vaginal and rectal delivery), pulmonary (e.g., by inhalation or insufflation of powders or aerosols, including by nebulizer, intratracheal, intranasal, epidermal and transdermal), oral or parenteral. Parenteral administration includes intravenous, intraarterial, subcutaneous, intraperitoneal intramuscular or injection or infusion, or intracranial, e.g., intrathecal or intraventricular, administration. Parenteral administration can be in the form of a single bolus dose, or can be, for example, by a continuous perfusion pump. Pharmaceutical compositions and formulations for topical administration can include transdermal patches, ointments, lotions, creams, gels, drops, suppositories, sprays, liquids and powders. Conventional pharmaceutical carriers, aqueous, powder or oily bases, thickeners and the like may be necessary or desirable. Coated condoms, gloves and the like may also be useful.

95
246

This invention also includes pharmaceutical compositions which contain, as the active ingredient, one or more of the compounds of Formula I above in combination with one or more pharmaceutically acceptable carriers. In making the compositions of the invention, the active ingredient is typically mixed with an excipient, diluted by an excipient or enclosed within such a carrier in the form of, for example, a capsule, sachet, paper, or other container. When the excipient serves as a diluent, it can be a solid, semi-solid, or liquid material, which acts as a vehicle, carrier or medium for the active ingredient. Thus, the compositions can be in the form of tablets, pills, powders, lozenges, sachets, cachets, elixirs, suspensions, emulsions, solutions, syrups, aerosols (as a solid or in a liquid medium), ointments containing, for example, up to 10% by weight of the active compound, soft and hard gelatin capsules, suppositories, sterile injectable solutions, and sterile packaged powders.

In preparing a formulation, the active compound can be milled to provide the appropriate particle size prior to combining with the other ingredients. If the active compound is substantially insoluble, it can be milled to a particle size of less than 200 mesh. If the active compound is substantially water soluble, the particle size can be adjusted by milling to provide a substantially uniform distribution in the formulation, e.g. about 40 mesh.

Some examples of suitable excipients include lactose, dextrose, sucrose, sorbitol, mannitol, starches, gum acacia, calcium phosphate, alginates, tragacanth, gelatin, calcium silicate, microcrystalline cellulose, polyvinylpyrrolidone, cellulose, water, syrup, and methyl cellulose. The formulations can additionally include lubricating agents such as talc, magnesium stearate, and mineral oil, wetting agents, emulsifying and suspending agents, preserving agents such as methyl- and propylhydroxy-benzoates, sweetening agents, and flavoring agents. The compositions of the invention can be formulated so as to provide quick, sustained or delayed release of the active ingredient after administration to the patient by employing procedures known in the art.

The compositions can be formulated in a unit dosage form, each dosage containing from about 5 to about 1000 mg (1 g), more usually about 100 to about 500 mg, of the active ingredient. The term "unit dosage forms" refers to physically discrete units suitable as unitary dosages for human subjects and other mammals, each unit containing a predetermined quantity of active material calculated to produce the desired therapeutic effect, in association with a suitable pharmaceutical excipient.

In some embodiments, the compounds or compositions of the invention contain from about 5 to about 50 mg of the active ingredient. One having ordinary skill in the art will appreciate that this embodies compounds or compositions containing from about 5 to about

46-
17

10, from about 10 to about 15, from about 15 to about 20, from about 20 to about 25, from about 25 to about 30, from about 30 to about 35, from about 35 to about 40, from about 40 to about 45, or from about 45 to about 50 mg of the active ingredient.

5 In some embodiments, the compounds or compositions of the invention contain from about 50 to about 500 mg of the active ingredient. One having ordinary skill in the art will appreciate that this embodies compounds or compositions containing from about 50 to about 75, from about 75 to about 100, from about 100 to about 125, from about 125 to about 150, from about 150 to about 175, from about 175 to about 200, from about 200 to about 225, from about 225 to about 250, from about 250 to about 275, from about 275 to about 300,
10 from about 300 to about 325, from about 325 to about 350, from about 350 to about 375, from about 375 to about 400, from about 400 to about 425, from about 425 to about 450, from about 450 to about 475, or from about 475 to about 500 mg of the active ingredient.

In some embodiments, the compounds or compositions of the invention contain from about 500 to about 1000 mg of the active ingredient. One having ordinary skill in the art will
15 appreciate that this embodies compounds or compositions containing from about 500 to about 550, from about 550 to about 600, from about 600 to about 650, from about 650 to about 700, from about 700 to about 750, from about 750 to about 800, from about 800 to about 850, from about 850 to about 900, from about 900 to about 950, or from about 950 to about 1000 mg of the active ingredient.

20 The active compound can be effective over a wide dosage range and is generally administered in a pharmaceutically effective amount. It will be understood, however, that the amount of the compound actually administered will usually be determined by a physician, according to the relevant circumstances, including the condition to be treated, the chosen route of administration, the actual compound administered, the age, weight, and response of
25 the individual patient, the severity of the patient's symptoms, and the like

For preparing solid compositions such as tablets, the principal active ingredient is mixed with a pharmaceutical excipient to form a solid preformulation composition containing a homogeneous mixture of a compound of the present invention. When referring to these preformulation compositions as homogeneous, the active ingredient is typically dispersed
30 evenly throughout the composition so that the composition can be readily subdivided into equally effective unit dosage forms such as tablets, pills and capsules. This solid preformulation is then subdivided into unit dosage forms of the type described above containing from, for example, 0.1 to about 1000 mg of the active ingredient of the present invention.

47
18

The tablets or pills of the present invention can be coated or otherwise compounded to provide a dosage form affording the advantage of prolonged action. For example, the tablet or pill can comprise an inner dosage and an outer dosage component, the latter being in the form of an envelope over the former. The two components can be separated by an enteric layer which serves to resist disintegration in the stomach and permit the inner component to pass intact into the duodenum or to be delayed in release. A variety of materials can be used for such enteric layers or coatings, such materials including a number of polymeric acids and mixtures of polymeric acids with such materials as shellac, cetyl alcohol, and cellulose acetate.

The liquid forms in which the compounds and compositions of the present invention can be incorporated for administration orally or by injection include aqueous solutions, suitably flavored syrups, aqueous or oil suspensions, and flavored emulsions with edible oils such as cottonseed oil, sesame oil, coconut oil, or peanut oil, as well as elixirs and similar pharmaceutical vehicles.

Compositions for inhalation or insufflation include solutions and suspensions in pharmaceutically acceptable, aqueous or organic solvents, or mixtures thereof, and powders. The liquid or solid compositions may contain suitable pharmaceutically acceptable excipients as described supra. In some embodiments, the compositions are administered by the oral or nasal respiratory route for local or systemic effect. Compositions in can be nebulized by use of inert gases. Nebulized solutions may be breathed directly from the nebulizing device or the nebulizing device can be attached to a face masks tent, or intermittent positive pressure breathing machine. Solution, suspension, or powder compositions can be administered orally or nasally from devices which deliver the formulation in an appropriate manner.

The amount of compound or composition administered to a patient will vary depending upon what is being administered, the purpose of the administration, such as prophylaxis or therapy, the state of the patient, the manner of administration, and the like. In therapeutic applications, compositions can be administered to a patient already suffering from a disease in an amount sufficient to cure or at least partially arrest the symptoms of the disease and its complications. Effective doses will depend on the disease condition being treated as well as by the judgment of the attending clinician depending upon factors such as the severity of the disease, the age, weight and general condition of the patient, and the like.

The compositions administered to a patient can be in the form of pharmaceutical compositions described above. These compositions can be sterilized by conventional sterilization techniques, or may be sterile filtered. Aqueous solutions can be packaged for use

28
44

as is, or lyophilized, the lyophilized preparation being combined with a sterile aqueous carrier prior to administration. The pH of the compound preparations typically will be between 3 and 11, more preferably from 5 to 9 and most preferably from 7 to 8. It will be understood that use of certain of the foregoing excipients, carriers, or stabilizers will result in the formation of pharmaceutical salts

The therapeutic dosage of the compounds of the present invention can vary according to, for example, the particular use for which the treatment is made, the manner of administration of the compound, the health and condition of the patient, and the judgment of the prescribing physician. The proportion or concentration of a compound of the invention in a pharmaceutical composition can vary depending upon a number of factors including dosage, chemical characteristics (e.g., hydrophobicity), and the route of administration. For example, the compounds of the invention can be provided in an aqueous physiological buffer solution containing about 0.1 to about 10% w/v of the compound for parenteral administration. Some typical dose ranges are from about 1 µg/kg to about 1 g/kg of body weight per day. In some embodiments, the dose range is from about 0.01 mg/kg to about 100 mg/kg of body weight per day. The dosage is likely to depend on such variables as the type and extent of progression of the disease or disorder, the overall health status of the particular patient, the relative biological efficacy of the compound selected, formulation of the excipient, and its route of administration. Effective doses can be extrapolated from dose-response curves derived from *in vitro* or animal model test systems

The compounds of the invention can also be formulated in combination with one or more additional active ingredients which can include any pharmaceutical agent such as antibodies, immune suppressants, anti-inflammatory agents, chemotherapeutics, lipid lowering agents, HDL elevating agents, insulin secretagogues or sensitizers, drugs used for the treatment of rheumatoid arthritis and the like

Rheumatoid Arthritis (RA) Treatment Regimen

Rheumatoid arthritis (RA) patients, treated aggressively with disease modifying agents (methotrexate, antimalarials, gold, penicillamine, sulfasalazine, dapsone, leflunamide, or biologicals), can achieve varying degrees of disease control, including complete remissions. These clinical responses are associated with improvement in standardized scores of disease activity, specifically the ACR criteria which includes pain, function, number of tender joints, number of swollen joints, patient global assessment, physician global

49
50

assessment, laboratory measures of inflammation (CRP and ESR), and radiologic assessment of joint structural damage. Current disease-modifying drugs (DMARDs) require continued administration to maintain optimal benefit. Chronic dosing of these agents is associated with significant toxicity and host defense compromise. Additionally, patients often become refractory to a particular therapy and require an alternative regimen. For these reasons, a novel, effective therapy which allows withdrawal of standard DMARDs would be a clinically important advance.

Patients with significant response to anti-TNF therapies (infliximab, etanercept, adalimumab), anti-IL-1 therapy (kinaret) or other disease modifying anti-rheumatic drugs (DMARDs) including but not limited to methotrexate, cyclosporine, gold salts, antimalarials, penicillamine or leflunamide, who have achieved clinical remission of disease can be treated with a substance that inhibits expression and/or activity of CCR2 including, for example, nucleic acids (e.g., antisense or siRNA molecules), proteins (e.g., anti-CCR2 antibodies), small molecule inhibitors (e.g., the compounds disclosed herein and other chemokine receptor inhibitors known in the art).

In some embodiments, the substance that inhibits expression and/or activity of CCR2 is a small molecule CCR2 inhibitor (or antagonist). The CCR2 antagonist can be dosed orally q.d. or b.i.d. at a dose not to exceed about 500 mgs a day. The patients can be withdrawn from or have a decrease in the dosage of their current therapy and would be maintained on treatment with the CCR2 antagonist. Treating patients with a combination of CCR2 antagonist and their current therapy can be carried out for, for example, about one to about two days, before discontinuing or dose reducing the DMARD and continuing on CCR2 antagonist.

Advantages of substituting traditional DMARDs with CCR2 antagonists are numerous. Traditional DMARDs have serious cumulative dose-limiting side effects, the most common being damage to the liver, as well as immunosuppressive actions. CCR2 antagonism is expected to have an improved long-term safety profile and will not have similar immunosuppressive liabilities associated with traditional DMARDs. Additionally, the half-life of the biologicals is typically days or weeks, which is an issue when dealing with adverse reactions. The half-life of an orally bioavailable CCR2 antagonist is expected to be on the order of hours so the risk of continued exposure to the drug after an adverse event is very minimal as compared to biological agents. Also, the current biologic agents (infliximab, etanercept, adalimumab, kinaret) are typically given either i.v. or s.c., requiring doctor's

4b
51

administration or patient self-injection. This leads to the possibility of infusion reaction or injection site reactions. These are avoidable using an orally administered CCR2 antagonist.

Diabetes and Insulin Resistance Treatment Regimen

5 Type 2 diabetes is one of the leading causes of morbidity and mortality in western societies. In the vast majority of patients, the disease is characterized by pancreatic beta-cell dysfunction accompanied by insulin resistance in the liver and in peripheral tissues. Based on the primary mechanisms that are associated with disease, two general classes of oral therapies are available to treat type 2 diabetes: insulin secretagogues (sulfonylureas such as
10 glyburide) and insulin sensitizers (metformin and thiazolidinediones such as rosiglitazone). Combination therapy that addresses both mechanisms has been shown to manage the metabolic defects of this disease and in many instances can be shown to ameliorate the need for exogenous insulin administration. However, with time, insulin resistance often progresses, leading to the need for further insulin supplementation. In addition, a prediabetic
15 state, referred to as the metabolic syndrome, has been demonstrated to be characterized by impaired glucose tolerance, particularly in association with obesity. The majority of patients who develop type 2 diabetes begin by developing insulin resistance, with the hyperglycemia occurring when these patients can no longer sustain the degree of hyperinsulinemia necessary to prevent loss of glucose homeostasis. The onset of the insulin resistance component is
20 highly predictive of disease onset and is associated with an increase in the risk of developing type 2 diabetes, hypertension and coronary heart disease.

 One of the strongest correlates of impaired glucose tolerance and of the progression from an insulin resistant state to type 2 diabetes is the presence of central obesity. Most patients with type 2 diabetes are obese and obesity itself is associated with insulin resistance.
25 It is clear that central adiposity is a major risk factor for the development of insulin resistance leading to type 2 diabetes, suggesting that signals from visceral fat contribute to the development of insulin resistance and progression to disease. In addition to the secreted protein factors, obesity induces a cellular inflammatory response in which bone-marrow derived macrophages accumulate in adipose depots, becoming adipose tissue macrophages.
30 Adipose tissue macrophages accumulate in adipose tissue in proportion to measures of adiposity. Tissue infiltrating macrophages are a source of many of the inflammatory cytokines that have been demonstrated to induce insulin resistance in adipocytes.

 Adipose tissue produces MCP-1 in proportion to adiposity, suggesting that its activity by signaling through CCR2 also might play an important role in the accumulation of

5/2

macrophages in adipose tissue. It is unknown whether the MCP-1/CCR2 interaction is directly responsible for monocyte recruitment to adipose tissue, whether reduced recruitment of macrophages to adipose tissue in humans will directly lead to the reduced production of proinflammatory molecules and whether the proinflammatory molecule production is directly linked to insulin resistance.

Patients who demonstrate insulin resistance, either prediabetic (normoglycemic) or diabetic (hyperglycemic), could be treated with a substance that inhibits the expression and/or activity of CCR2 including, for example, nucleic acids (e.g., antisense or siRNA molecules), proteins (e.g., anti-CCR2 antibodies), small molecule inhibitors (e.g., the compounds disclosed herein and other chemokine receptor inhibitors known in the art). In some embodiments, the substance that inhibits expression and/or activity of CCR2 is a small molecule CCR2 inhibitor (or antagonist). The CCR2 antagonist can be dosed orally q.d. or b.i.d. at a dose not to exceed about 500 mg a day. The patients can be withdrawn from or have a decrease in the dosage of their current therapy and would be maintained on treatment with the CCR2 antagonist. Alternately CCR2 antagonist treatment may be used to supplement their current therapy to enhance its effectiveness or to prevent progression to further insulin dependence.

Advantages of substituting or supplementing traditional agents with CCR2 antagonists are numerous. Such agents may be useful, for example, to preclude progression from a prediabetic, insulin resistant state to a diabetic state. Such agents may reduce or replace the need for the use of insulin sensitizers, with their attendant toxicities. Such agents may also reduce the need for, or prolong the period until, exogenous insulin supplementation is required.

Atherosclerosis Treatment Regimen

Atherosclerosis is a condition characterized by the deposition of fatty substances in arterial walls. Plaque encompasses such deposits of fatty substances, cholesterol, cellular waste products, calcium and other substances that build up in the inner lining of an artery. Plaques can grow large enough to significantly reduce the blood's flow through an artery. However, more significant damage occurs when the plaque becomes unstable and ruptures. Plaques that rupture cause blood clots to form that can block blood flow or break off and travel to other parts of the body. If the clot blocks a blood vessel that feeds the heart, it causes a heart attack. If it blocks a blood vessel that feeds the brain, it causes a stroke.

5/13

Atherosclerosis is a slow, complex disease that typically starts in childhood and often progresses as people grow older

A high level of cholesterol in the blood is a major risk factor for coronary heart disease. Based on cholesterol as a primary composition of plaque, the advance of plaque formation has been managed by the reduction of circulating cholesterol or by elevation of cholesterol-carrying high density lipoproteins (HDL). Circulating cholesterol can be reduced, for example, by inhibiting its synthesis in the liver using or by reducing uptake from food. Such medicaments that act through these mechanism may include medicines that are used to lower high cholesterol levels: bile acid absorbers, lipoprotein synthesis inhibitors, cholesterol synthesis inhibitors and fibric acid derivatives. Circulating HDL can additionally be elevated by administration of, for example, probucol or high doses of niacin. Therapy that addresses multiple mechanisms has been shown to slow disease progression and progression to plaque rupture.

Atherosclerosis is typically accompanied by a cellular inflammatory response in which bone-marrow derived macrophages accumulate in fatty streaks along the vessel wall, becoming foam cells. Foam cells are a source of many of the inflammatory cytokines that have been demonstrated to induce plaque progression and of the enzymes that can promote plaque destabilization. Atherosclerotic tissue also produces MCP-1, suggesting that its activity by signaling through CCR2 also might play an important role in the accumulation of macrophages as foam cells in plaques. CCR2^{-/-} mice have been demonstrated to have significantly reduced macrophages in fatty streaks generated as a result of high fat diet or genetic alteration in lipid metabolism.

Patients who demonstrate high circulating cholesterol, low HDL, or elevated circulating CRP or present with vessel wall plaque by imaging, or any other evidence of the presence of atherosclerosis could be treated with a substance that inhibits the expression and/or activity of CCR2 including, for example, nucleic acids (e.g., antisense or siRNA molecules), proteins (e.g., anti-CCR2 antibodies), small molecule inhibitors (e.g., the compounds disclosed herein and other chemokine receptor inhibitors known in the art). In some embodiments, the substance that inhibits expression and/or activity of CCR2 is a small molecule CCR2 inhibitor (or antagonist) such as a compound of the invention. The CCR2 antagonist can be dosed orally q.d. or b.i.d. at a dose not to exceed about 500 mgs a day. The patients can be withdrawn from or have a decrease in the dosage of their current therapy and would be maintained on treatment with the CCR2 antagonist. Alternately CCR2 antagonist treatment may be used to supplement their current therapy to enhance its effectiveness in, for

53
5

example, preventing plaque progression, stabilizing plaque that has already formed or inducing plaque regression.

Advantages of substituting or supplementing traditional agents with CCR2 antagonists are numerous. Such agents may be useful, for example, to preclude progression of the plaque to a stage of instability with its associated risk of plaque rupture. Such agents may reduce or replace the need for the use of cholesterol modifying drugs or HDL elevating drugs, with their attendant toxicities including, but not limited to, flushing, liver damage and muscle damage such as myopathy. Such agents may also reduce the need for, or prolong the period until, surgery is required to open the vessel wall or until use of anticoagulants is required to limit damage due to potential plaque rupture.

Labeled Compounds and Assay Methods

Another aspect of the present invention relates to fluorescent dye, spin labile, heavy metal or radio-labeled compounds of Formula I that would be useful not only in imaging but also in assays, both *in vitro* and *in vivo*, for localizing and quantitating the chemokine receptor in tissue samples, including human, and for identifying chemokine receptor ligands by inhibition binding of a labeled compound. Accordingly, the present invention includes chemokine receptor assays that contain such labeled compounds.

The present invention further includes isotopically-labeled compounds of Formula I. An "isotopically" or "radio-labeled" compound is a compound of the invention where one or more atoms are replaced or substituted by an atom having an atomic mass or mass number different from the atomic mass or mass number typically found in nature (i.e., naturally occurring). Suitable radionuclides that may be incorporated in compounds of the present invention include but are not limited to ^2H (also written as D for deuterium), ^3H (also written as T for tritium), ^{11}C , ^{13}C , ^{14}C , ^{13}N , ^{15}N , ^{15}O , ^{17}O , ^{18}O , ^{18}F , ^{35}S , ^{36}Cl , ^{82}Br , ^{75}Br , ^{76}Br , ^{77}Br , ^{123}I , ^{124}I , ^{125}I and ^{131}I . The radionuclide that is incorporated in the instant radio-labeled compounds will depend on the specific application of that radio-labeled compound. For example, for *in vitro* chemokine receptor labeling and competition assays, compounds that incorporate ^3H , ^{14}C , ^{82}Br , ^{125}I , ^{131}I , ^{35}S or will generally be most useful. For radio-imaging applications ^{11}C , ^{18}F , ^{125}I , ^{123}I , ^{124}I , ^{131}I , ^{75}Br , ^{76}Br or ^{77}Br will generally be most useful.

It is understood that a "radio-labeled" or "labeled compound" is a compound that has incorporated at least one radionuclide. In some embodiments the radionuclide is selected from the group consisting of ^3H , ^{14}C , ^{125}I , ^{35}S and ^{82}Br .

9/15

Synthetic methods for incorporating radio-isotopes into organic compounds are applicable to compounds of the invention and are well known in the art.

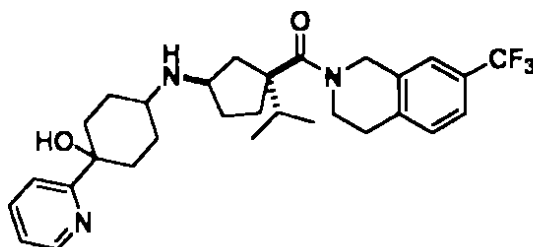
A radio-labeled compound of the invention can be used in a screening assay to identify/evaluate compounds. In general terms, a newly synthesized or identified compound (i.e., test compound) can be evaluated for its ability to reduce binding of the radio-labeled compound of the invention to the chemokine receptor. Accordingly, the ability of a test compound to compete with the radio-labeled compound for binding to the chemokine receptor directly correlates to its binding affinity.

10 Kits

The present invention also includes pharmaceutical kits useful, for example, in the treatment or prevention of chemokine-associated diseases which include one or more containers containing a pharmaceutical composition comprising a therapeutically effective amount of a compound of Formula I. Such kits can further include, if desired, one or more of various conventional pharmaceutical kit components, such as, for example, containers with one or more pharmaceutically acceptable carriers, additional containers, etc., as will be readily apparent to those skilled in the art. Instructions, either as inserts or as labels, indicating quantities of the components to be administered, guidelines for administration, and/or guidelines for mixing the components, can also be included in the kit.

The invention will be described in greater detail by way of specific examples. The following examples are offered for illustrative purposes, and are not intended to limit the invention in any manner. Those of skill in the art will readily recognize a variety of noncritical parameters which can be changed or modified to yield essentially the same results.

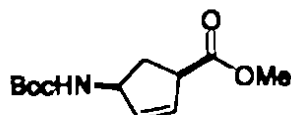
25 EXAMPLES



Example 1

4-(((1R,3S)-3-isopropyl-3-([7-(trifluoromethyl)-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl]carbonyl)cyclopentyl)amino)-1-pyridin-2-ylcyclohexanol

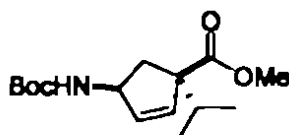
30 Step A-1

55
56

Methyl (1R,4S)-4-[(tert-Butoxycarbonyl)amino]cyclopent-2-ene-1-carboxylate

To a solution of (1R,4S)-4-[(tert-butoxycarbonyl)amino]cyclopent-2-ene-1-carboxylic acid (10.0 g, 44 mmol) in DMF (25 mL) was added potassium carbonate (6.33 g, 45.8 mmol) followed by methyl iodide (4.0 mL, 64 mmol). After being stirred at room temperature overnight, the reaction mixture was diluted with EtOAc. The solution was washed with water four times and brine one time, dried (MgSO₄) and concentrated. The residue was dried under high vacuum overnight to provide the title compound (11 g, 99%) MS calculated for C₁₂H₁₉NO₄ (M+H)⁺ 242, found 142.1 (M-Boc+H)⁺ ¹H NMR (CDCl₃) δ 5.86 (m, 2H), 4.90 (m, 1H), 4.80 (m, 1H), 3.72 (s, 3H), 3.50 (m, 1H), 2.51 (m, 1H), 1.86 (m, 1H), 1.42 (s, 9H)

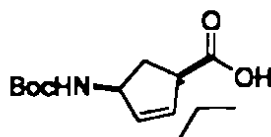
Step A-2



Methyl (1S,4S)-4-[(tert-Butoxycarbonyl)amino]-1-isopropylcyclopent-2-ene-1-carboxylate

To a 1.00 M solution of lithium hexamethyldisilazide in THF (202 mL) at -78 °C was added a solution of methyl (1R,4S)-4-[(tert-butoxycarbonyl)amino]cyclopent-2-ene-1-carboxylate (22.10 g, 91.59 mmol) in THF (36.2 mL) over 10 min. The solution was stirred at -78 °C for 30 min before isopropyl iodide (10.0 mL, 100 mmol) was added in one portion. The mixture was then moved to a freezer reading at -24 °C and kept overnight. The reaction was quenched with aqueous ammonium chloride and the resulting solution was extracted with ether three times. The ether layers were dried over sodium sulfate and evaporated *in vacuo*. The residue was purified by flash chromatography on silica eluting with 10% ethyl acetate/hexane to give the title compound (20.2 g) MS calculated for C₁₃H₂₃NO₄ (M+H)⁺ 284, found 184.2 (M-Boc+H)⁺

Step A-3

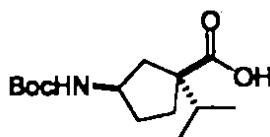


(1S,4S)-4-[(tert-Butoxycarbonyl)amino]-1-isopropylcyclopent-2-ene-1-carboxylic Acid

96 5

To a solution of methyl (1S,4S)-4-[(*tert*-butoxycarbonyl)amino]-1-isopropylcyclopent-2-ene-1-carboxylate (18.42 g, 65 mmol) in THF (500 mL), methanol (500 mL) and water (100 mL) was added lithium hydroxide monohydrate (5.00 g, 119 mmol). The mixture was heated to reflux overnight. After 18 hours, TLC indicated a very trace amount of starting material. The organic solvents were removed *in vacuo* and the aqueous layer was extracted with ether (200 mL) to remove the unreacted starting material. The aqueous layer was acidified with concentrated HCl to pH=4 while being cooled in an ice bath. The resulting solution was extracted with methylene chloride three times. The extracts were dried over MgSO₄ and concentrated to give a solid (17 g). The solid was dissolved in hot ethyl acetate (22 mL) and hexanes (550 mL) were added to the solution. The solution was slowly cooled down to room temperature before putting into a freezer reading at -22 to -24 °C. After two days, the crystals were removed off and the liquid was evaporated *in vacuo* to give the desired product as a white foamy solid (9.78 g, 56%). MS calculated for C₁₄H₂₃NO₄ (M+H)⁺ 270, found 170.1 (M-Boc+H)⁺.

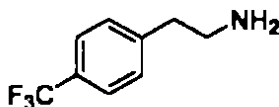
Step A-4



(1S,3R)-3-[(*tert*-Butoxycarbonyl)amino]-1-isopropylcyclopentanecarboxylic Acid

To a solution of (1S,4S)-4-[(*tert*-butoxycarbonyl)amino]-1-isopropylcyclopent-2-ene-1-carboxylic acid (9.78 g, 36.3 mmol) in ethanol (250 mL) was added 10% palladium on carbon (550 mg). The mixture was shaken under hydrogen at 55 psi overnight and filtered through celite. The filtrate was evaporated *in vacuo* to afford the title compound (9.45 g, 96%). MS calculated for C₁₄H₂₃NO₄ (M+H)⁺ 272, found 172.1 (M-Boc+H)⁺.

Step B-1



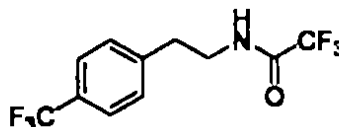
2-[4-(Trifluoromethyl)phenyl]ethanamine

[4-(Trifluoromethyl)phenyl]acetonitrile (10.0 g, 54 mmol) was dissolved in a 2.00 M solution of ammonia in methanol (100 mL) in a Parr flask. To it was added Raney Nickel (approx 1g). The mixture was shaken under hydrogen (50 psi) for 20 h and filtered through celite which was then washed with methylene chloride several times. The filtrate was

9A
5

concentrated to afford the title compound as a solid MS calculated for $C_9H_{10}F_3N$ ($M+H$)⁺ 190, found 173.1 ($M+H-NH_3$)⁺

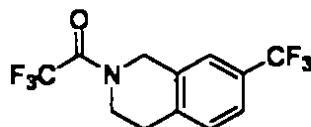
Step B-2



2,2,2-Trifluoro-N-{2-[4-(trifluoromethyl)phenyl]ethyl}acetamide

To a solution of 2-[4-(trifluoromethyl)phenyl]ethanamine (9.7 g, 44 mmol) and N,N-diisopropylethylamine (13 mL, 77 mmol) in methylene chloride (80 mL) cooled in an ice bath was slowly added trifluoroacetic anhydride (9.05 mL, 64 mmol) via a syringe. After being stirred in the ice bath for 10 min, the ice bath was removed and stirring continued for an additional 30 min. The reaction was quenched by addition of water and the resulting solution was extracted with methylene chloride twice. The combined extracts were washed with 1 N HCl and brine, dried ($MgSO_4$), filtered, and concentrated to give the crude product (14.2 g). Crystallization from EtOAc and hexanes provided the title compound (8.5 g, 68%) as white needles. MS calculated for $C_{11}H_9F_6NO$ ($M+H$)⁺ 286, found 286.0

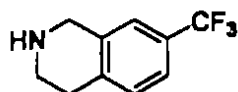
Step B-3



2-(Trifluoroacetyl)-7-(trifluoromethyl)-1,2,3,4-tetrahydroisoquinoline

2,2,2-Trifluoro-N-{2-[4-(trifluoromethyl)phenyl]ethyl}acetamide (4.00 g, 14 mmol) and paraformaldehyde (0.63 g) were combined in a flask and dissolved in acetic acid (11 mL). Sulfuric acid (11 mL) was added slowly. The mixture went from a cloudy solution to clear and an exothermic reaction was observed. After 40 min, the flask was lowered into an ice bath. The reaction was quenched with cold water and the resulting solution was extracted with EtOAc three times. The combined extracts were washed with water, saturated sodium bicarbonate and brine, dried ($MgSO_4$), filtered, and concentrated to afford a yellow oil (4.1 g, 83%). MS calculated for $C_{12}H_9F_6NO$ ($M+H$)⁺ 298, found 298.0

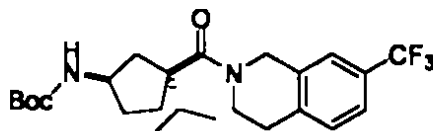
Step B-4



7-(Trifluoromethyl)-1,2,3,4-tetrahydroisoquinoline

2-(Trifluoroacetyl)-7-(trifluoromethyl)-1,2,3,4-tetrahydroisoquinoline (4.1 g, 12 mmol) was dissolved in ethanol (160 mL). Potassium carbonate (4.0 g, 29 mmol) and water (4 mL) were added and the mixture was refluxed for 2 h. After cooling, the solution was diluted with water and extracted with dichloromethane four times. The combined extracts were dried (MgSO₄), filtered, and concentrated. Purification by high pressure chromatography on silica gel eluting with a gradient of 100% A to 20% B (A = 1% NH₄OH/5% MeOH/EtOAc, B = 1% NH₄OH/MeOH) over 13 min provided the title compound (1.4 g, 59%). MS calculated for C₁₀H₁₀F₃N (M+H)⁺ 202, found 202.0

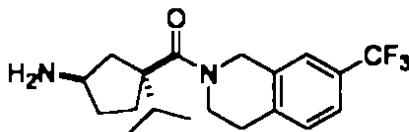
Step C-1



tert-Butyl ((1R,3S)-3-isopropyl-3-([7-(trifluoromethyl)-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl]carbonyl)cyclopentyl)carbamate

To a solution of 7-(trifluoromethyl)-1,2,3,4-tetrahydroisoquinoline (1.7 g, 8.45 mmol) of Step B-4, (1S,3R)-3-[(tert-butoxycarbonyl)amino]-1-isopropylcyclopentanecarboxylic acid (2.75 g, 10.14 mmol) of Step A-4, 4-dimethylaminopyridine (0.70 g, 5.73 mmol), and N,N-disopropylethylamine (7.0 mL, 40.2 mmol) in methylene chloride (300 mL) was added bromotris(pyrrolidino)phosphonium hexafluorophosphate (5.119 g, 10.98 mmol). After being stirred for 36 h at room temperature, the solution was concentrated *in vacuo*. The residue was purified by column chromatography on silica eluting with 20% ethyl acetate/hexanes to give 2.1 g (55%) of desired product. MS calculated for C₂₄H₃₃F₃N₂O₃ (M+H)⁺ 455, found 355 (M-Boc+H)⁺

Step C-2

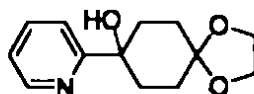


49
60

(1*R*,3*S*)-3-Isopropyl-3-{[7-(trifluoromethyl)-3,4-dihydroisoquinolin-2(1*H*)-yl]carbonyl}cyclopentanamine

tert-Butyl ((1*R*,3*S*)-3-isopropyl-3-{[7-(trifluoromethyl)-3,4-dihydroisoquinolin-2(1*H*)-yl]carbonyl}cyclopentyl)carbamate (0.80 g, 1.76 mmol) was dissolved in a 4 M solution of HCl in 1,4-dioxane (10 mL). After being stirred for 2 hours, the solution was evaporated *in vacuo* to give the desired product (0.64 g, 94%) as an HCl salt. MS calculated for C₁₉H₂₃F₃N₂O (M+H)⁺ 355, found 355.2.

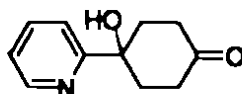
Step D-1



8-Pyridin-2-yl-1,4-dioxaspiro[4.5]decan-8-ol

To a solution of 2-bromopyridine (14 g, 88.6 mmol) in anhydrous ether (300 mL) cooled at -78 °C was slowly added a solution of 2.5 M *n*-butyl lithium (36 mL). After the addition, stirring was continued at -78 °C for 1 hour. To it was slowly added a solution of 1,4-cyclohexanedione mono-ethylene ketal (15 g, 96 mmol) in anhydrous ether (300 mL). When the addition was complete, the mixture was allowed to warm to 0 °C and stirring was continued for 1 hour. The reaction was quenched by addition of an aqueous solution (100 mL) of ammonium chloride (4.5 g). The organic phase was separated and the aqueous phase was extracted with methylene chloride 4 times. The combined organic phases were dried over MgSO₄ and concentrated. Crystallization from EtOAc provided 7 g of the desired product. The mother liquid was purified on silica gel eluting with 10% MeOH/EtOAc to give another 3 g of the desired product. MS calculated for C₁₃H₁₇NO₃ (M+H)⁺ 236, found 236.0.

Step D-2

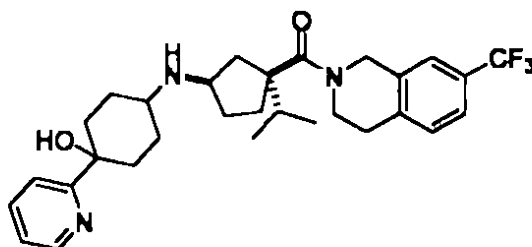


4-Hydroxy-4-(pyridin-2-yl)cyclohexanone

The above product was dissolved in THF (30 mL) and a 3 N solution of HCl in water (30 mL). The mixture was stirred at 50 °C for 3 hours. After cooling to room temperature, NaHCO₃ was added to the solution with stirring until no bubbling occurred. The organic phase was separated and the aqueous layer was extracted with EtOAc three times. The combined organic layers were dried over MgSO₄ and concentrated. The residue was triturated with EtOAc to give 5.5 g of the title compound. MS calculated for (M+H)⁺ 192, found 192.0.

GB
61

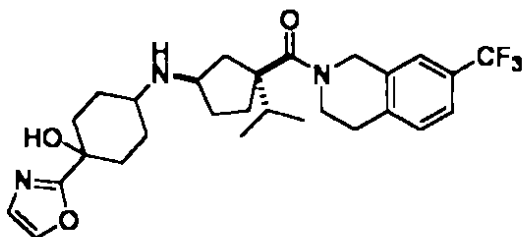
Step D-3



4-(((1R,3S)-3-isopropyl-3-([7-(trifluoromethyl)-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-
5 yl]carbonyl)cyclopentyl)amino)-1-pyridin-2-ylcyclohexanol

To a solution of 4-hydroxy-4-pyridin-2-yl-cyclohexanone (42.3 mg, 0.221 mmol) of
step D-2 and (1R,3S)-3-isopropyl-3-([7-(trifluoromethyl)-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-
yl]carbonyl)cyclopentanamine (103 mg, 0.221 mmol) of Step C-2 in CH₂Cl₂ (8 mL) was
added sodium triacetoxyborohydride (200 mg, 1.0 mmol). After being stirred at room
10 temperature overnight, the reaction was quenched with aqueous NaOH. The solution was
extracted with CH₂Cl₂. The organic layer was concentrated *in vacuo*. The residue was
purified via HPLC to provide two diastereomers. Isomer 1 LCMS calculated for
C₃₀H₃₄F₃N₃O₂ (M+H)⁺ 530, found 530.1. Isomer 2 MS found 530.1.

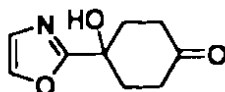
15



Example 2

4-(((1R,3S)-3-isopropyl-3-([7-(trifluoromethyl)-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-
yl]carbonyl)cyclopentyl)amino)-1-(1,3-oxazol-2-yl)cyclohexanol

20 Step A



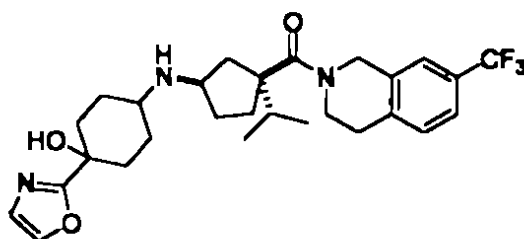
4-Hydroxy-4-(1,3-oxazol-2-yl)cyclohexanone

To a solution of 1,3-oxazole (2.0 mL, 30.41 mmol) in THF (20 mL) was added 1.0 M
solution of borane in THF (30.4 mL) at room temperature. The mixture was stirred for 1 hour
25 before being cooled down to -78 °C. To the above solution was added a 1.6 M solution of n-

61
62

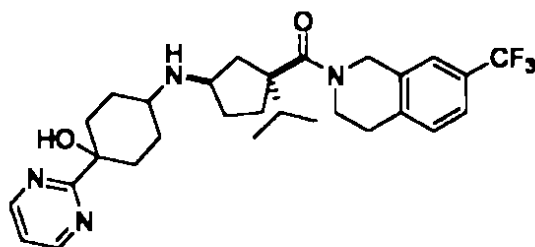
butyllithium in hexane (19 mL) After stirring at -78 °C for one hour, a solution of 1,4-dioxaspiro[4.5]decan-8-one (5.22 g, 33.45 mmol) in THF (10 mL) was added After being stirred at -78 °C for 5 hours, the reaction was quenched by addition of a 3 M solution of HCl in water (40 mL) The resulting solution was stirred at room temperature overnight, neutralized with potassium carbonate and extracted with EtOAc three times The combined extracts were dried over MgSO₄ and concentrated. Purification by flash chromatography on silica eluting with EtOAc afforded the desired product (3.9 g, 70%) LC-MS calculated for C₉H₁₁NO₃ (M+H)⁺ 182, found 182.0

10 Step B



4-(((1R,3S)-3-isopropyl-3-([7-(trifluoromethyl)-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl]carbonyl)cyclopentyl)amino)-1-(1,3-oxazol-2-yl)cyclohexanol

To a solution of (1R,3S)-3-isopropyl-3-([7-(trifluoromethyl)-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl]carbonyl)cyclopentanamine (113.0 mg, 0.3188 mmol) of Step C-2 of Example 1 in THF (1 mL) was added 4-hydroxy-4-(1,3-oxazol-2-yl)cyclohexanone (80.3 mg, 0.443 mmol) followed by triethylamine (0.5 mL, 3.6 mmol) and finally sodium triacetoxyborohydride (135 mg, 0.638 mmol). After being stirred overnight, the reaction was quenched by addition of NaOH solution. The resulting solution was extracted with methylene chloride. The extract was dried over MgSO₄ and evaporated *in vacuo*. The residue was purified by flash chromatography eluting with EtOAc/1%NH₄OH to give two isomers. Isomer 1: 73 mg. MS calculated for C₂₈H₃₆F₃N₃O₃ (M+H)⁺ 520, found 520.1. Isomer 2: 56 mg. MS found 520.1.

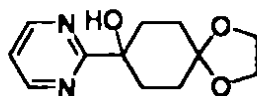


25 Example 3

62
b3

4-(((1R,3S)-3-Isopropyl-3-[[7-(trifluoromethyl)-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl]carbonyl]cyclopentyl)amino)-1-pyrimidin-2-ylcyclohexanol

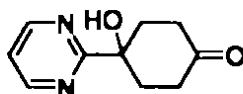
Step A



5 8-Pyrimidin-2-yl-1,4-dioxaspiro[4.5]decan-8-ol

To a solution of 2-bromopyrimidine (0.20 g, 1.258 mmol) in dry methylene chloride (3.0 mL) was dropwise added 1.6 M of *n*-butyllithium in hexane (0.86 mL) at -78 °C. The reaction mixture was stirred for 29 min at -78 °C and 1,4-dioxaspiro[4.5]decan-8-one (0.196 g, 1.26 mmol) in CH₂Cl₂ (3 mL) was added dropwise. The reaction was stirred at -78 °C for 10 50 min and quenched with an aqueous solution of NH₄Cl. After being warmed to room temperature, the mixture was extracted with CH₂Cl₂ three times. The combined extracts were dried over MgSO₄, filtered and concentrated *in vacuo* to provide 0.50 g of crude product. Purification by column chromatography on silica gel eluting with 0 → 50% EtOAc in hexanes provided 0.159 g (54%) of desired product as a light brown-yellow solid. MS 15 (M+H)⁺ 237.2

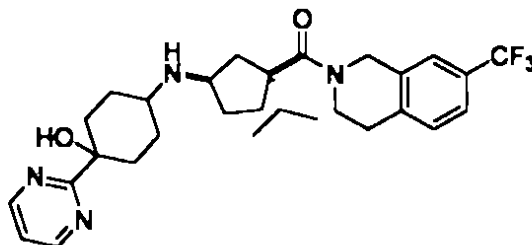
Step B



4-Hydroxy-4-pyrimidin-2-ylcyclohexanone

To the product from step A (190 mmol, 44 g) in THF (200 mL) was added aqueous HCl solution (300 mmol, 100 mL). The reaction was stirred over 2 days and extracted using diethyl ether. The aqueous layer was then neutralized using aqueous NaOH (50%) to obtain a pH of 11 and extracted using EtOAc (6 x 300 mL). The organic layers were combined and dried over MgSO₄ and concentrated *in vacuo*. The residue was purified via flash 25 chromatography on silica to afford the desired ketone (18 g, 49%) MS (M+H)⁺ 193.1

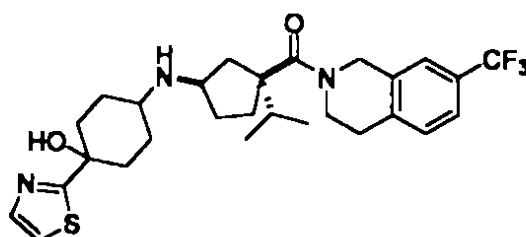
Step C



6/3
6/1

4-(((1*R*,3*S*)-3-Isopropyl-3-[[7-(trifluoromethyl)-3,4-dihydroisoquinolin-2(1*H*)-yl]carbonyl]cyclopentyl)amino]-1-pyrimidin-2-ylcyclohexanol

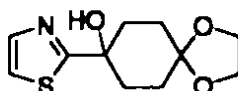
To a solution of 4-hydroxy-4-pyrimidin-2-yl-cyclohexanone (59.8 mg, 0.31 mmol) and (1*R*,3*S*)-3-isopropyl-3-[[7-(trifluoromethyl)-3,4-dihydroisoquinolin-2(1*H*)-yl]carbonyl]cyclopentanamine (110 mg, 0.31 mmol) of Step C-2 of Example 1 in CH₂Cl₂ (10 mL) was added sodium triacetoxyborohydride (131 mg, 0.62 mmol). After being stirred overnight, more sodium triacetoxyborohydride was added to bring the equivalents of the reducing agent to 5 equivalents. After stirring for another 5 hrs, the reaction was quenched with aqueous NaOH. The resulting solution was extracted with EtOAc three times. The combined extracts were dried over MgSO₄ and concentrated. Purification by flash chromatography followed by HPLC gave two isomers. Isomer 1 and isomer 2. MS calculated for C₂₉H₃₇F₃N₄O₂ (M+H)⁺ 531, found 531.1



Example 4

4-(((1*R*,3*S*)-3-Isopropyl-3-[[7-(trifluoromethyl)-3,4-dihydroisoquinolin-2(1*H*)-yl]carbonyl]cyclopentyl)amino)-1-(1,3-thiazol-2-yl)cyclohexanol

Step A

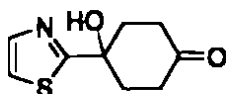


8-(1,3-Thiazol-2-yl)-1,4-dioxaspiro[4.5]decan-8-ol

A 1.6 M solution of *n*-butyllithium in hexanes (8.1 mL, 12.92 mmol) was added to a solution of thiazole (1.0 g, 11.75 mmol) in THF (10 mL) at -78 °C with stirring under N₂. After being stirred at -78 °C for 1 h, a solution of 1,4-cyclohexanedione mono-ethylene ketal (1.84 g, 11.75 mmol) in THF (10 mL) was added to the solution via syringe and stirring was continued for 3 h at -78 °C. Water (5 mL) was added, and the reaction mixture was warmed to room temperature and extracted using EtOAc three times. The combined organic layers were dried (MgSO₄), filtered, concentrated *in vacuo* and chromatographed to yield 2.53 g (89%) of the desired compound. MS (M+H)⁺ = 242.2

6A
6

Step B

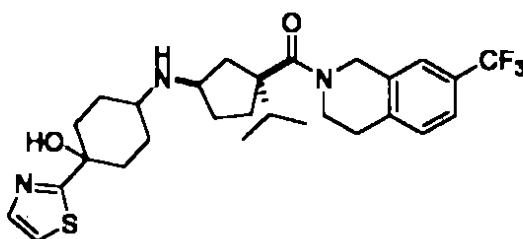


4-Hydroxy-4-(1,3-thiazol-2-yl)cyclohexanone

- 5 A solution of 8-(1,3-thiazol-2-yl)-1,4-dioxaspiro[4.5]decan-8-ol (1.0 g, 4.14 mmol) in 20 mL of THF/ 3 N HCl (1:1) was stirred for 1 h at 50 °C. After cooling to room temperature, the mixture was treated with Na₂CO₃ to pH 8 and extracted with EtOAc three times. The combined organic layers were washed with saturated NaCl solution, dried (MgSO₄), and concentrated to give 0.80 g (98%) of the title compound. MS (M+H)⁺ = 198.2.

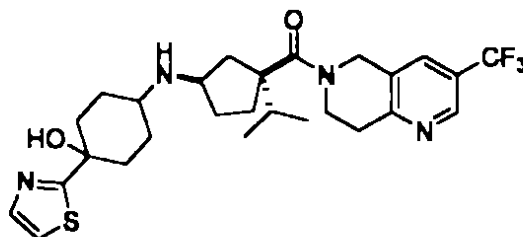
10

Step C



4-(((1R,3S)-3-isopropyl-3-([7-(trifluoromethyl)-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl]carbonyl)cyclopentyl)amino)-1-(1,3-thiazol-2-yl)cyclohexanol

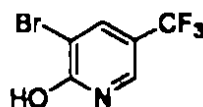
- 15 To a solution of (1R,3S)-3-isopropyl-3-([7-(trifluoromethyl)-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl]carbonyl)cyclopentanamine TFA salt (46.8 mg, 0.132 mmol) and 4-hydroxy-4-(1,3-thiazol-2-yl)cyclohexanone (30.4 mg, 0.154 mmol) in dichloromethane (10 mL) was added triethylamine (23.6 µL, 0.169 mmol) followed by sodium triacetoxyborohydride (56 mg, 0.26 mmol) at room temperature. After being stirred overnight, the mixture was diluted with
20 dichloromethane and neutralized with NaHCO₃. The organic layer was washed with brine, dried over Na₂SO₄ and concentrated. The residue was purified by flash chromatography on silica to give two isomers: Isomer 1 and isomer 2. LC-MS calculated for C₂₈H₃₆F₃N₃O₂S (M+H)⁺ 536, found 536.2.



25 Example 5

4-(((1R,3S)-3-Isopropyl-3-[[3-(trifluoromethyl)-7,8-dihydro-1,6-naphthyridin-6(5H)-yl]carbonyl]cyclopentyl)amino)-1-(1,3-thiazol-2-yl)cyclohexanol

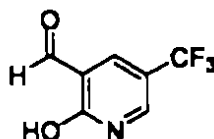
Step A-1



5 3-Bromo-5-(trifluoromethyl)pyridin-2-ol

To a solution of 5-(trifluoromethyl)pyridin-2-ol (10.52 g, 62 mmol) and sodium acetate (5.29 g, 64 mmol) in glacial acetic acid (38 mL) was added bromine (3.36 mL, 65 mmol) at room temperature. The white cloudy solution slowly turned into a clear brown solution, which was heated at 80 °C for 2.5 h. The mixture was allowed to cool to room temperature and then evaporated under reduced pressure. The residue was neutralized with saturated NaHCO₃ solution to pH = 8. The resulting solution was extracted with EtOAc three times. The combined extracts were dried over MgSO₄, filtered, and evaporated *in vacuo* to yield 15.1 g (99.8%) of the crude product (15.1 g, 98.8%) as a white solid. LC-MS calculated for C₆H₃BrF₃NO (M+H)⁺ 241.9, found 241.9/243.9

15 Step A-2

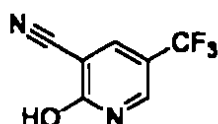


2-Hydroxy-5-(trifluoromethyl)nicotinaldehyde

3-Bromo-5-(trifluoromethyl)pyridin-2-ol (8.20 g, 31.2 mmol) was added in small portions to a suspension of sodium hydride (0.8575 g, 33.94 mmol) in anhydrous THF (76 mL) at room temperature. After complete addition, the reaction mixture was cooled to -78 °C and treated with a 1.7 M solution of *tert*-butyllithium in pentane (40.0 mL) which was added dropwise via a syringe over a period of 15 min. After stirring for 5 min, anhydrous DMF (8.16 mL, 105 mmol) was added slowly while maintaining the temperature below -50 °C. The reaction mixture was then stirred overnight allowing it to warm to room temperature. The resulting light brown mixture was quenched by addition of a saturated NH₄Cl solution. The pH of the solution was adjusted to 9-10 by addition of aqueous NaHCO₃. The resulting solution was extracted with EtOAc four times. The combined extracts were dried (MgSO₄), filtered and concentrated to provide a brown solid crude product (7.33 g, > 100% crude yield). MS calculated for C₇H₄F₃NO₂ (M+H)⁺ 192, found 192.1

30

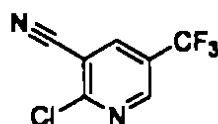
Step A-3

86
67

2-Hydroxy-5-(trifluoromethyl)nicotinonitrile

A mixture of 2-hydroxy-5-(trifluoromethyl)nicotinaldehyde (3.80 g, 17.9 mmol) (approx 90% purity), sodium formate (1.46 g, 20.8 mmol), hydroxylamine hydrochloride (1.47 g, 20.8 mmol) in formic acid (36.6 mL) was stirred at room temperature for 2 h (cloudy brown solution) and then heated to reflux overnight (first clear brown solution, then cloudy again). After being cooled to room temperature, the reaction mixture was quenched with water and extracted with EtOAc three times. The combined organic layers were washed with water, dried over MgSO₄, filtered, and concentrated *in vacuo* to yield 3.03 grams (90%) of the desired crude product (approx 75% purity) as a brown solid. MS calculated for C₇H₃F₃N₂O (M+H)⁺ 189, found 189.0

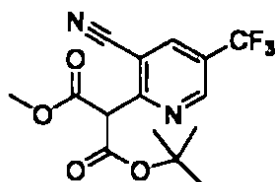
Step A-4



2-Chloro-5-(trifluoromethyl)nicotinonitrile

To a mixture of phosphoryl chloride (1.28 mL, 13.6 mmol) and quinoline (0.834 mL, 6.92 mmol) was added 2-hydroxy-5-(trifluoromethyl)nicotinonitrile (2.93 g, 11.7 mmol) (crude, 75% purity). The resulting mixture was heated to reflux for 4 h. After cooling to 100 °C, water (7.0 mL) was slowly added. The mixture was further cooled to room temperature and neutralized carefully with saturated NaHCO₃. The resulting solution was extracted with EtOAc three times and the organic layers were combined, dried over MgSO₄, filtered, and evaporated *in vacuo*. The crude product (2.35 g) was purified by flash chromatography (15:85 EtOAc/hexanes) to afford 1.81 g (75%) of the desired compound as a dark brown solid (>85% purity).

Step A-5

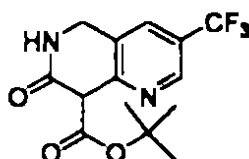


tert-Butyl Methyl [3-Cyano-5-(trifluoromethyl)pyridin-2-yl]malonate

GA
68

To a suspension of sodium hydride (0.752 g, 29.8 mmol) in THF (18 mL) under nitrogen was added dropwise a solution of *tert*-butyl methyl malonate (3.18 mL, 17.9 mmol) in dry THF (15 mL) via syringe during a period of 15 min. The reaction mixture was stirred for 30 min before a solution of 2-chloro-5-(trifluoromethyl)nicotinonitrile (4.0 g, 14.5 mmol) in THF (30 mL) was added slowly. After being stirred at room temperature overnight, the reaction mixture was quenched with aqueous NH_4Cl . THF was removed *in vacuo* and the aqueous solution was extracted with EtOAc three times. The combined organic layers were dried over MgSO_4 , filtered, and evaporated *in vacuo*. The crude brown product (7.1 g) was purified by flash chromatography (10/90 EtOAc/hexanes) to afford 4.20 g (84%) of desired product as a yellow oil. LC-MS calculated for $\text{C}_{13}\text{H}_{15}\text{F}_3\text{N}_2\text{O}_4$ ($\text{M}+\text{H}$)⁺ 345, found 245.0 ($\text{M}-\text{CO}_2\text{tBu}+\text{H}+1$)⁺

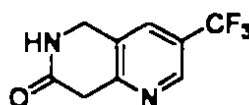
Step A-6



15 *tert*-Butyl 7-Oxo-3-(trifluoromethyl)-5,6,7,8-tetrahydro-1,6-naphthyridine-8-carboxylate

To a solution of *tert*-butyl methyl [3-cyano-5-(trifluoromethyl)pyridin-2-yl]malonate (4.02 g, 11.7 mmol) in ethanol (60 mL) was added a slurry of Raney Nickel (0.60 g, 10 mmol). The mixture was placed on a Parr apparatus and hydrogenated under hydrogen at 40 psi overnight. The suspension was filtered through celite and the filtrate was evaporated *in vacuo* to afford 3.68 g (99.6%) of the desired product as a yellow oil. LC-MS calculated for $\text{C}_{14}\text{H}_{15}\text{F}_3\text{N}_2\text{O}_3$ ($\text{M}+\text{H}$)⁺ 317, found 217.1 ($\text{M}-\text{CO}_2\text{tBu}+\text{H}+1$)⁺

Step A-7

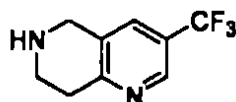


25 3-(Trifluoromethyl)-5,8-dihydro-1,6-naphthyridin-7(6H)-one

To a solution of *tert*-butyl 7-oxo-3-(trifluoromethyl)-5,6,7,8-tetrahydro-1,6-naphthyridine-8-carboxylate (3.60 g, 11.4 mmol) in methylene chloride (14 mL) was added trifluoroacetic Acid (6.75 mL) and the resulting mixture was stirred at room temperature for 0.5 h. The solution was evaporated under reduced pressure and the residue was dissolved in CH_2Cl_2 . The mixture was neutralized by the slow addition of a solution of saturated NaHCO_3

and the organic layer was removed. The aqueous layer was extracted with CH₂Cl₂ four times, and the combined organic layers were dried over MgSO₄, filtered, and evaporated *in vacuo* to afford 2.45 g (100%) of desired product as a yellow solid. LC-MS calculated for C₉H₇F₃N₂O (M+H)⁺ 217, found 217.0

5

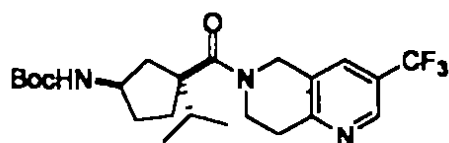
Step A-8*3-(Trifluoromethyl)-5,6,7,8-tetrahydro-1,6-naphthyridine*

To a yellow suspension of 3-(trifluoromethyl)-5,8-dihydro-1,6-naphthyridin-7(6H)-one (2.08 g, 9.62 mmol) in THF (14 mL) was added slowly a 1.0 M solution of borane in THF (48.5 mL) and the resulting clear yellow solution was stirred at room temperature under N₂ overnight. After overnight reaction, two peaks were detected. The major peak (>80%) was the borane complex, the minor peak was the desired product peak (<15%). In order to breakdown the borane complex, the cloudy reaction mixture was treated by dropwise addition of 6 M HCl (12 mL). Large amounts of bubbles and heat were generated. The resulting slightly cloudy yellow solution was stirred at room temperature overnight. After evaporation of solvents, the yellow crude product was dissolved in 25 mL of DMSO and slowly treated with TFA (4 mL) to get a yellow brown clear solution, which was purified by prep-HPLC to provide approx. 2.60 g (63%) of desired light yellow sticky product as di-TFA salt. LC-MS 203.0 (M+H)⁺

To further purify the product, the TFA salt obtained above was neutralized by treatment with a NaOH solution. To the resulting free base (270 mg, 1.3 mmol) in dichloromethane (10 mL) was added di-*tert*-butyldicarbonate (580 mg, 2.7 mmol) followed by diisopropylethylamine (520 mg, 4.0 mmol). After being stirred overnight at room temperature, the solution was diluted with dichloromethane, washed by saturated NaHCO₃, water and brine, dried over Na₂SO₄, filtered, and concentrated. The residue was purified by flash chromatography on silica eluting with 50% ethyl acetate in hexanes to give the Boc-protected product. The product was treated with a 4 M solution of HCl in 1,4-dioxane (10 mL). After being stirred at room temperature for 2 hrs, the solution was evaporated *in vacuo*. The residue was treated with ether to give the desired product as a white solid (159 mg). MS calculated for C₉H₉F₃N₂ (M+H)⁺ 203, found 203.0

GA
20

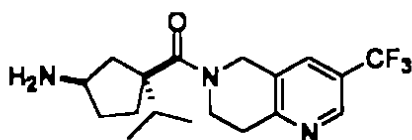
Step B-1



tert-Butyl ((1*R*, 3*S*)-3-isopropyl-3-([3-(trifluoromethyl)-7,8-dihydro-1,6-naphthyridin-6(5*H*)-yl]carbonyl)cyclopentyl)carbamate

- 5 To a solution of 3-(trifluoromethyl)-5,6,7,8-tetrahydro-1,6-naphthyridine dihydrochloride (159 mg, 0.574 mmol) of Step A-1, (1*S*, 3*R*)-3-[(*tert*-butoxycarbonyl)amino]-1-isopropylcyclopentanecarboxylic acid (0.21 g, 0.79 mmol) of Step A-4 in Example 1 in dichloromethane (10 mL) were added 4-dimethylaminopyridine (38 mg, 0.32 mmol) and diisopropylethylamine (180 mg, 1.4 mmol) followed by
- 10 bromotris(pyrrolydino)phosphonium hexafluorophosphate (270 mg, 0.57 mmol). After being stirred overnight at room temperature, the solution was diluted with dichloromethane, washed with saturated NaHCO₃, water and brine, dried over Na₂SO₄, filtered, and evaporated *in vacuo*. The residue was purified by flash chromatography on silica eluting with 30% ethyl acetate in hexanes to give 300 mg of desired product. MS calculated for C₂₃H₃₂F₃N₃O₃
- 15 (M+H)⁺ 456, found 356.2 (M-Boc+H)⁺

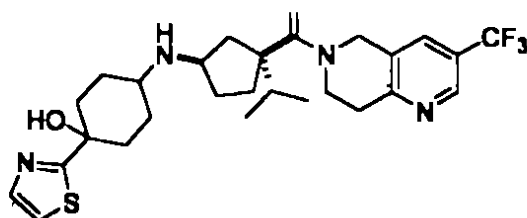
Step B-2



(1*R*, 3*S*)-3-isopropyl-3-([3-(trifluoromethyl)-7,8-dihydro-1,6-naphthyridin-6(5*H*)-yl]carbonyl)cyclopentanamine

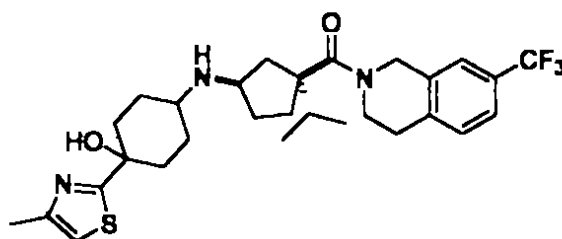
- 20 *tert*-Butyl ((1*R*, 3*S*)-3-isopropyl-3-([3-(trifluoromethyl)-7,8-dihydro-1,6-naphthyridin-6(5*H*)-yl]carbonyl)cyclopentyl)carbamate (300 mg, 0.6 mmol) was dissolved in a 4 M solution of HCl in 1,4-dioxane (20 mL). After being stirred at room temperature for 2 hrs, the solution was concentrated. The residue was treated with ether to give 250 mg of
- 25 yellow solid. MS calculated for C₁₈H₂₄F₃N₃O (M+H)⁺ 356, found 356.1

Step C

20
21

4-(((1R,3S)-3-isopropyl-3-([3-(trifluoromethyl)-7,8-dihydro-1,6-naphthyridin-6(5H)-yl]carbonyl)cyclopentyl)amino)-1-(1,3-thiazol-2-yl)cyclohexanol

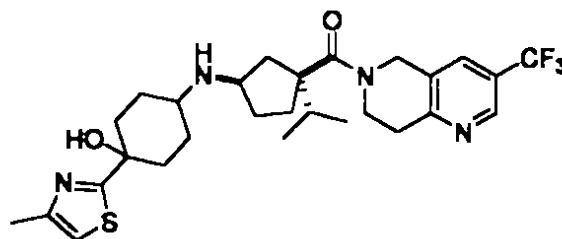
To a solution of (1R, 3S)-3-isopropyl-3-([3-(trifluoromethyl)-7,8-dihydro-1,6-naphthyridin-6(5H)-yl]carbonyl)cyclopentanamine (41 mg, 0.12 mmol) of Step B-2, 4-hydroxy-4-(1,3-thiazol-2-yl)cyclohexanone (46 mg, 0.23 mmol) of Example 4, and triethylamine (0.064 mL, 0.46 mmol) in methylene chloride (10 mL) was added sodium triacetoxyborohydride (73 mg, 0.35 mmol) at room temperature. After being stirred at room temperature overnight, the mixture was diluted with methylene chloride and neutralized with NaHCO₃. The organic layer was washed with water and brine, dried over Na₂SO₄, filtered, and evaporated *in vacuo*. The residue was purified by flash chromatography on silica eluting with 0% to 5% triethylamine in ethyl acetate to provide two isomers (15 mg and 13 mg). MS calculated for C₂₇H₃₅F₃N₄O₂S (M+H)⁺ 537, found 537.2



Example 6

4-(((1R, 3S)-3-isopropyl-3-([7-(trifluoromethyl)-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl]carbonyl)cyclopentyl)amino)-1-(4-methyl-1,3-thiazol-2-yl)cyclohexanol

The title compound was prepared in a fashion similar to that described for Example 4 starting from 4-methyl-1,3-thiazole. MS calculated for C₂₉H₃₈F₃N₃O₂S (M+H)⁺ 550, found 550.2

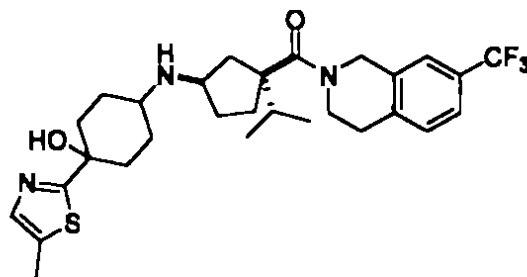


7
2

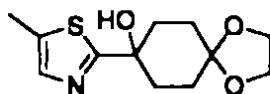
Example 7

4-(((1*R*, 3*S*)-3-Isopropyl-3-[[3-(trifluoromethyl)-7,8-dihydro-1,6-naphthyridin-6(5*H*)-yl]carbonyl]cyclopentyl)amino)-1-(4-methyl-1,3-thiazol-2-yl)cyclohexanol

The title compound was prepared in a fashion analogous to that described for Example 5 starting from 4-methyl-1,3-thiazole MS calculated for $C_{28}H_{17}F_3N_4O_2$ S ($M+H$)⁺ 551, found 551.3

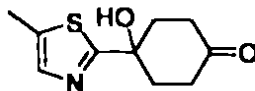
**Example 8**

4-(((1*R*, 3*S*)-3-Isopropyl-3-[[7-(trifluoromethyl)-3,4-dihydroisoquinolin-2(1*H*)-yl]carbonyl]cyclopentyl)amino)-1-(5-methyl-1,3-thiazol-2-yl)cyclohexanol

Step A

8-(5-Methyl-1,3-thiazol-2-yl)-1,4-dioxaspiro[4.5]decan-8-ol

A 1.6 M solution of *n*-butyllithium in hexanes (5.70 mL, 9.12 mmol) was added to 8-(1,3-thiazol-2-yl)-1,4-dioxaspiro[4.5]decan-8-ol (1.00 g, 4.14 mmol) in THF (10 mL) at -78 °C with stirring under N₂. After being stirred at -78 °C for 1 h, methyl iodide (0.71 mL, 9.12 mmol) was added to the solution via syringe at -78 °C. The reaction mixture was allowed to warm to room temperature slowly and stirred overnight. Water and EtOAc were added. The aqueous layer was extracted with EtOAc three times. The combined organic layers were washed with saturated NaCl, dried (MgSO₄), concentrated and flash chromatographed using 20% EtOAc/hexanes to give 0.77 g (71%) of the title compound. MS ($M+H$)⁺ = 256.1

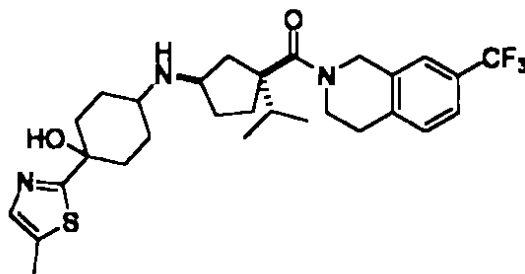
Step B

4-Hydroxy-4-(5-methyl-1,3-thiazol-2-yl)cyclohexanone

7/2
N

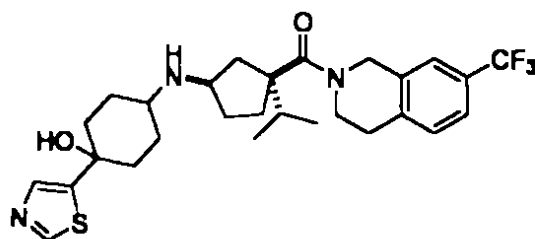
A solution of 8-(5-methyl-1,3-thiazol-2-yl)-1,4-dioxaspiro[4.5]decan-8-ol (1.0 g, 4.14 mmol) in 20 mL of THF/3 N HCl (1:1) was stirred for 1 h at 50 °C. After cooling to room temperature, the mixture was treated with Na₂CO₃ to pH 8 and extracted with EtOAc three times. The combined organic layers were washed with saturated NaCl solution, dried (MgSO₄), and concentrated to give 0.82 g (99%) of the desired product. MS (M+H)⁺ = 212.2

Step C



10 4-(((1R, 3S)-3-Isopropyl-3-({[7-(trifluoromethyl)-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl]carbonyl}cyclopentyl)amino)-1-(5-methyl-1,3-thiazol-2-yl)cyclohexanol

To a solution of (1R, 3S)-3-isopropyl-3-({[7-(trifluoromethyl)-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl]carbonyl}cyclopentanamine TFA salt (40 mg, 0.1 mmol) of Step C-2 from Example 1 and 4-hydroxy-4-(5-methyl-1,3-thiazol-2-yl)cyclohexanone (32.6 mg, 0.15 mmol) in dichloromethane (10 mL) was added triethylamine (31 µL, 0.22 mmol) followed by sodium triacetoxyborohydride (56 mg, 0.26 mmol) at room temperature. After being stirred overnight, the mixture was diluted with methylene chloride and neutralized with NaHCO₃. The organic layer was dried over Na₂SO₄ and concentrated. The residue was purified by flash chromatography on silica eluting with 5% MeOH/CH₂Cl₂ to give two isomers (13 mg and 10 mg). LC-MS calculated for C₂₉H₃₈F₃N₃O₂S (M+H)⁺ 550, found 550.2

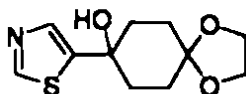


Example 9

4-(((1R, 3S)-3-Isopropyl-3-({[7-(trifluoromethyl)-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl]carbonyl}cyclopentyl)amino)-1-(1,3-thiazol-5-yl)cyclohexanol

7B
3A

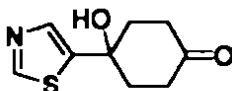
Step A



8-(1,3-Thiazol-5-yl)-1,4-dioxaspiro[4.5]decan-8-ol

- 5 A solution of 2-trimethylsilyl-thiazole (2.5 g, 15.89 mmol) in THF (20 mL) was added to a 1.6 M solution of n-butyllithium in hexanes (11.9 mL, 19.07 mmol) at -78 °C with stirring under N₂. After being stirred at -78 °C for 0.5 h, a solution of 1,4-cyclohexanedione mono-ethylene ketal (2.48 g, 15.89 mmol) in THF (20 mL) was added to the solution via syringe and stirring was continued for 1 h at -78 °C. Water (5 mL) and EtOAc were added, and the reaction mixture was warmed to room temperature and extracted with EtOAc three times. The combined organic layers were dried (MgSO₄), filtered, and crystallized from EtOAc to yield 3.4 g (90%) of the desired product. MS (M+H)⁺ = 242.1

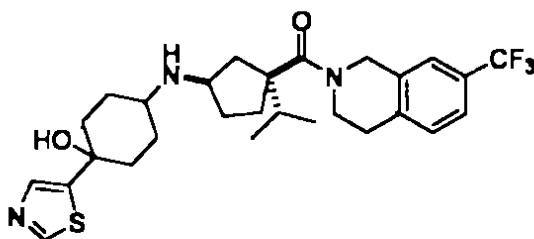
Step B



4-Hydroxy-4-(1,3-thiazol-5-yl)cyclohexanone

- 15 To a solution of 8-(1,3-thiazol-5-yl)-1,4-dioxaspiro[4.5]decan-8-ol (0.95 g, 4.14 mmol) in THF (20 mL) was added an aqueous solution of 3 N HCl (10 mL). The mixture was stirred for 1 h at 50 °C. After cooling to room temperature, the solution was treated with Na₂CO₃ to pH 8 and extracted with EtOAc three times. The combined organic layers were washed with saturated NaCl solution, dried (MgSO₄), and concentrated to give 0.78 g (98%) of the desired product. MS (M+H)⁺ = 198.2

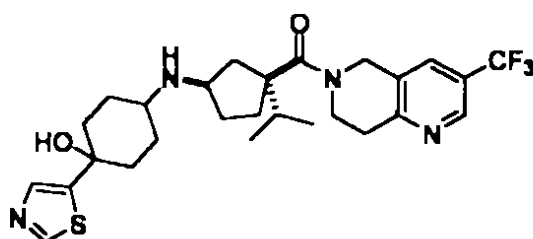
Step C



4-(((1R,3S)-3-isopropyl-3-({[7-(trifluoromethyl)-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl]carbonyl}cyclopentyl)amino)-1-(1,3-thiazol-5-yl)cyclohexanol

7A
AS

To a solution of (1*R*, 3*S*)-3-isopropyl-3-[[7-(trifluoromethyl)-3,4-dihydroisoquinolin-2(1*H*)-yl]carbonyl]cyclopentanamine TFA salt (30.0 mg, 0.0846 mmol) from Step C-2 of Example 1 and 4-hydroxy-4-(1,3-thiazol-5-yl)cyclohexanone (23.4 mg, 0.119 mmol) in dichloromethane (8 mL) was added triethylamine (0.0236 mL, 0.169 mmol) followed by sodium triacetoxyborohydride (42 mg, 0.20 mmol) at room temperature. After being stirred overnight, the mixture was diluted with dichloromethane and neutralized with saturated NaHCO₃. The organic layer was washed with brine, dried over Na₂SO₄ and concentrated. The residue was purified by flash chromatography on silica gel eluting with 5% MeOH/CH₂Cl₂ to give two isomers. LC-MS for both isomers calculated for C₂₈H₃₆F₃N₃O₂ S (M+H)⁺ 536, found 536.2

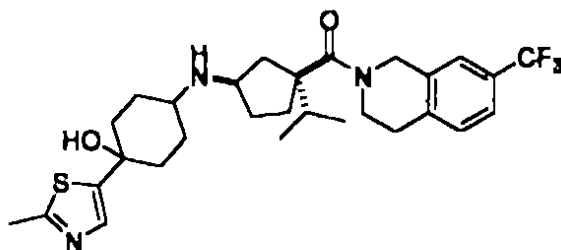


Example 10

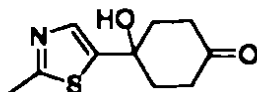
4-[[[(1*R*, 3*S*)-3-isopropyl-3-[[3-(trifluoromethyl)-7,8-dihydro-1,6-naphthyridin-6(5*H*)-yl]carbonyl]cyclopentyl]amino]-1-(1,3-thiazol-5-yl)cyclohexanol

To a solution of (1*R*, 3*S*)-3-isopropyl-3-[[3-(trifluoromethyl)-7,8-dihydro-1,6-naphthyridin-6(5*H*)-yl]carbonyl]cyclopentanamine (41 mg, 0.12 mmol) of Step B-2 of Example 5, 4-hydroxy-4-(1,3-thiazol-5-yl)cyclohexanone (46 mg, 0.23 mmol) and triethylamine (0.064 mL, 0.46 mmol) in methylene chloride (10 mL) was added sodium triacetoxyborohydride (73 mg, 0.35 mmol) at room temperature. The mixture was stirred overnight, diluted with CH₂Cl₂ and neutralized with saturated NaHCO₃. The organic layer was washed with water and brine, dried over Na₂SO₄, filtered, and concentrated. The residue was purified by flash chromatography on silica gel eluting with 0% to 5% triethylamine in ethyl acetate to give two isomers. LC-MS for both isomers calculated for C₂₇H₃₅F₃N₄O₂ S (M+H)⁺ 537, found 537.1

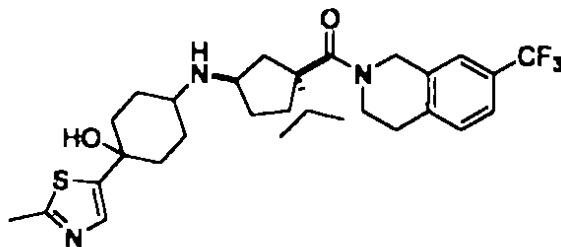
7/5 7/6

**Example 11**

4-(((1R, 3S)-3-isopropyl-3-([7-(trifluoromethyl)-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl]carbonyl)cyclopentyl)amino)-1-(2-methyl-1,3-thiazol-5-yl)cyclohexanol

Step A**4-Hydroxy-1-(2-methyl-1,3-thiazol-5-yl)cyclohexanone**

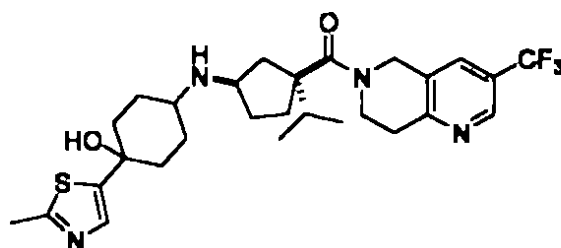
To a solution of 1,3-thiazole (1 g, 11.76 mmol) in THF (20 mL) at -78°C was added a 1.6 M solution of n-butyllithium (9 mL). After stirring at -78°C for 1 h, iodomethane (1.7 g, 11.76 mmol) was added. Stirring was continued at -78°C for 3 h before the addition of a 1.6 M solution of n-butyllithium (9 mL). After stirring at -78°C for another hour, 1,4-cyclohexanedione mono-ethylene ketal (1.8 g, 11.76 mmol) in THF (5 mL) was added. The reaction was stirred for another 3 hours and quenched by addition of EtOAc and brine. The organic phase was separated, washed with brine, dried over MgSO_4 and concentrated. Flash chromatography on silica gel eluting with 20% to 50% EtOAc/hexanes provided the ketal as an oil. The oil was dissolved in THF (5 mL) and 5% aqueous HCl (10 mL). After being stirred at room temperature overnight, the solution was neutralized with Na_2CO_3 and extracted with EtOAc three times. The extracts were dried over MgSO_4 and concentrated to give the desired product (0.8 g, 30%). MS calculated for $\text{C}_{10}\text{H}_{13}\text{NO}_2\text{S}$ ($\text{M}+\text{H}^+$) 212, found 212.0.

Step B

4-(((1R, 3S)-3-isopropyl-3-([7-(trifluoromethyl)-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl]carbonyl)cyclopentyl)amino)-1-(2-methyl-1,3-thiazol-5-yl)cyclohexanol

76
77

To a solution of (1*R*, 3*S*)-3-isopropyl-3-[[7-(trifluoromethyl)-3,4-dihydroisoquinolin-2(1*H*)-yl]carbonyl]cyclopentanamine TFA salt (30.0 mg, 0.0846 mmol) from Step C-2 of Example 1 and 4-hydroxy-4-(2-methyl-1,3-thiazol-5-yl)cyclohexanone (25.1 mg, 0.119 mmol) in dichloromethane (8 mL) was added triethylamine (0.0236 mL, 0.169 mmol) followed by sodium triacetoxyborohydride (42 mg, 0.20 mmol) at room temperature. After being stirred overnight, the mixture was quenched by addition of saturated NaHCO₃. The resulting solution was extracted with CH₂Cl₂ three times. The combined extracts were washed with brine, dried over Na₂SO₄ and concentrated. The residue was purified by flash chromatography on silica gel eluting with 5% MeOH/CH₂Cl₂ to give two isomers (15 and 12 mg). LC-MS for both isomers calculated for C₂₉H₃₁F₃N₃O₂ S (M+H)⁺ 550, found 550.2



Example 12

4-[[[(1*R*, 3*S*)-3-isopropyl-3-[[3-(trifluoromethyl)-7,8-dihydro-1,6-naphthyridin-6(5*H*)-yl]carbonyl]cyclopentyl]amino]-1-(2-methyl-1,3-thiazol-5-yl)cyclohexanone

To a solution of (1*R*, 3*S*)-3-isopropyl-3-[[3-(trifluoromethyl)-7,8-dihydro-1,6-naphthyridin-6(5*H*)-yl]carbonyl]cyclopentanamine (41 mg, 0.12 mmol) of Step B-2 of Example 5, 4-hydroxy-4-(2-methyl-1,3-thiazol-5-yl)cyclohexanone (49 mg, 0.23 mmol) and triethylamine (0.064 mL, 0.46 mmol) in methylene chloride (10 mL) was added sodium triacetoxyborohydride (73 mg, 0.35 mmol) at room temperature. The mixture was stirred at room temperature overnight and quenched by addition of saturated NaHCO₃. The resulting solution was extracted with CH₂Cl₂ three times. The combined extracts were washed with water and brine, dried over Na₂SO₄, filtered, and evaporated *in vacuo*. The residue was purified by flash chromatography on silica gel eluting with 0% to 5% triethylamine in ethyl acetate to give two isomers. LC-MS for both isomers calculated for C₂₈H₃₁F₃N₄O₂ S (M+H)⁺ 551, found 551.3

Example A

CCR2 *in vitro* assays

77 78

The capacity of the novel compounds of the invention to antagonize chemokine receptor (e.g., CCR2) function can be determined using a suitable screen (e.g., high throughput assay). For example, an agent can be tested in an extracellular acidification assay, calcium flux assay, ligand binding assay, phosphorylation assay, receptor internalization assay or chemotaxis assay (see, for example, Hesselgesser et al., J Biol Chem 273(25) 15687-15692 (1998), WO 00/05265 and WO 98/02151).

In a suitable assay, a CCR2 protein which can be isolated or recombinantly derived is used which has at least one property, activity or functional characteristic of a mammalian CCR2 protein. The specific property can be a binding property (to, for example, a ligand or inhibitor), a signalling activity (e.g., activation of a mammalian G protein, induction of rapid and transient increase in the concentration of cytosolic free calcium $[Ca^{++}]_i$, induction of specific protein phosphorylation), cellular response function (e.g., stimulation of chemotaxis or inflammatory mediator release by leukocytes), and the like.

In an example binding assay, a composition containing a CCR2 protein or variant thereof is maintained under conditions suitable for binding. The CCR2 receptor is contacted with a compound to be tested, and binding is detected or measured.

In an example cell-based assay, cells are used which are isolated from human peripheral blood and constitutively express the CCR2 protein. Alternately, a cell that is stably or transiently transfected with a vector or expression cassette having a nucleic acid sequence which encodes the CCR2 receptor can be contemplated as the source of the CCR2 protein. The cells are maintained under conditions appropriate for expression of the receptor and are contacted with an agent under conditions appropriate for binding to occur. Binding can be detected using standard techniques. For example, the extent of binding can be determined relative to a suitable control. Also, a cellular fraction, such as a membrane fraction, containing the receptor can be used in lieu of whole cells.

Detection of binding or complex formation in an assay can be detected directly or indirectly. For example, the agent can be labeled with a suitable label (e.g., fluorescent label, label, isotope label, enzyme label, and the like) and binding can be determined by detection of the label. Specific and/or competitive binding can be assessed by competition or displacement studies, using unlabeled agent or a ligand as a competitor.

The CCR2 antagonist activity of compounds of the invention can be reported as the inhibitor concentration required for 50% inhibition (IC_{50} values) of specific binding in receptor binding assays using ^{125}I -labeled MCP-1, as ligand, and Peripheral Blood Mononuclear Cells (PBMCs) prepared from normal human whole blood via density gradient

78 A

centrifugation. Specific binding is preferably defined as the total binding (e.g., total cpm on filters) minus the non-specific binding. Non-specific binding is defined as the amount of cpm still detected in the presence of excess unlabeled competitor (e.g., MCP-1)

5 Example B

Binding Assay

Human PBMCs were used to test compounds of the invention in a binding assay. For example, 200,000 to 500,000 cells were incubated with 0.1 to 0.2 nM ¹²⁵I-labeled MCP-1, with or without unlabeled competitor (10 nM MCP-1) or various concentrations of
10 compounds to be tested. ¹²⁵I-labeled MCP-1, were prepared by suitable methods or purchased from commercial vendors (Perkin Elmer, Boston MA). The binding reactions were performed in 50 to 250 µL of a binding buffer consisting of 1M HEPES pH 7.2, and 0.1% BSA (bovine serum albumin), for 30 min at room temperature. The binding reactions were terminated by harvesting the membranes by rapid filtration through glass fiber filters (Perkin Elmer) which
15 were presoaked in 0.3% polyethyleneimine or Phosphate Buffered Saline (PBS). The filters were rinsed with approximately 600 µL of binding buffer containing 0.5 M NaCl or PBS, then dried, and the amount of bound radioactivity was determined by counting on a Gamma Counter (Perkin Elmer).

According to this binding assay protocol, the compounds of the present invention
20 have IC₅₀ values less than about 3000 nM.

Example C

Chemotaxis Assay

The capacity of compounds of the invention to antagonize CCR2 function was
25 determined in a leukocyte chemotaxis assay using human peripheral blood mononuclear cells, in a modified Boyden Chamber (Neuro Probe). 500,000 cells in serum free DMEM media (Invitrogen) were incubated with or without the inhibitors and warmed to 37 °C. The chemotaxis chamber (Neuro Probe) was also prewarmed. 400 µL of warmed 10 nM MCP-1 was added to the bottom chamber in all wells except the negative control which had DMEM
30 added. An 8 micron membrane filter (Neuro Probe) was placed on top and the chamber lid was closed. Cells were then added to the holes in the chamber lid which were associated with the chamber wells below the filter membrane. The whole chamber was incubated at 37 °C, 5% CO₂ for 30 minutes. The cells were then aspirated off, the chamber lid opened, and the

24 20

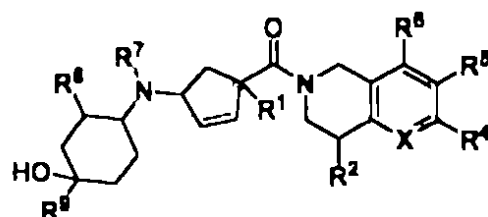
filter gently removed. The top of the filter was washed 3 times with PBS and the bottom was left untouched. The filter was air dried and stained with Wright Geimsa stain (Sigma). Filters were counted by microscopy. The negative control wells served as background and were subtracted from all values. Antagonist potency was determined by comparing the number of cell that migrated to the bottom chamber in wells which contained antagonist, to the number of cells which migrated to the bottom chamber in MCP-1 control wells.

According to this chemotaxis assay, the compounds of the invention have IC_{50} values less than about 3000 nM.

Various modifications of the invention, in addition to those described herein, will be apparent to those skilled in the art from the foregoing description. Such modifications are also intended to fall within the scope of the appended claims. Each reference, including patents, patent applications, and publications, cited in the present application is incorporated herein by reference in its entirety.

80
A1**What is claimed is**

1 A compound of Formula I



I

or pharmaceutically acceptable salt or prodrug thereof, wherein

a dashed line indicates an optional bond,

X is N, NO or CR³,

R¹ is C₁₋₆ alkyl, (C₀₋₆ alkyl)-O-(C₁₋₆ alkyl), (C₀₋₆ alkyl)-S-(C₁₋₆ alkyl), (C₀₋₆ alkyl)-(C₃₋₇ cycloalkyl)-(C₀₋₆ alkyl), OH, CO₂R¹⁰, heterocyclyl, CN, NR¹⁰R¹², NSO₂R¹⁰, NCOR¹⁰, NCO₂R¹⁰, NCOR¹⁰, CR¹¹CO₂R¹⁰, CR¹¹OCOR¹⁰, or phenyl,

R² is H, OH, halo, C₁₋₃ alkyl, NR¹⁰R¹², CO₂R¹⁰, CONR¹⁰R¹², NR¹⁰COR¹¹, OCONR¹⁰R¹², NR¹⁰CONR¹⁰R¹², heterocyclyl, CN, NR¹⁰-SO₂-NR¹⁰R¹², NR¹⁰-SO₂-R¹², SO₂-NR¹⁰R¹², or oxo, wherein said C₁₋₃ alkyl is optionally substituted with 1-6 substituents selected from F and OH,

R³ is H, OH, halo, C₁₋₆ alkyl, C₁₋₆ alkoxy, NR¹⁰R¹¹, NR¹⁰CO₂R¹¹, NR¹⁰CONR¹⁰R¹¹, NR¹⁰SO₂NR¹⁰R¹¹, NR¹⁰-SO₂-R¹¹, heterocyclyl, CN, CONR¹⁰R¹², CO₂R¹⁰, NO₂, SR¹⁰, SOR¹⁰, SO₂R¹⁰, or SO₂-NR¹⁰R¹¹,

R⁴ is H, C₁₋₆ alkyl, CF₃, OCF₃, Cl, F, Br or phenyl,

R⁵ is C₁₋₆ alkyl, C₁₋₆ alkoxy, CO-(C₁₋₆ alkyl), C₁₋₆ thioalkoxy, pyridyl, F, Cl, Br, C₄₋₆ cycloalkyl, C₄₋₆ cycloalkyloxy, phenyl, phenyloxy, C₃₋₆ cycloalkyl, C₃₋₆ cycloalkyloxy, heterocyclyl, CN, or CO₂R¹⁰, wherein said C₁₋₆ alkyl is optionally substituted with one or more OH or F, wherein said C₁₋₆ alkoxy, CO-(C₁₋₆ alkyl), or C₁₋₆ thioalkoxy are optionally substituted with one or more F, wherein said pyridyl, phenyl or phenyloxy is optionally substituted with one or more substituents selected from halo, CF₃, C₁₋₄ alkyl and CO₂R¹⁰, wherein said C₃₋₆ cycloalkyl or C₃₋₆ cycloalkyloxy is optionally substituted with one or more F,

R⁶ is H, CF₃, C₁₋₆ alkyl, F, Cl, or Br,

R⁷ is H or C₁₋₆ alkyl optionally substituted by 1-3 substituents selected from halo, OH, CO₂H, CO₂-(C₁₋₆ alkyl), or C₁₋₃ alkoxy;

8/2

R^8 is H, C_{1-6} alkyl, F, C_{1-3} alkoxy, C_{1-3} haloalkoxy, C_{3-6} cycloalkyl, C_{3-6} cycloalkyloxy, OH, CO_2R^{10} , $OCOR^{10}$, wherein said C_{1-6} alkyl is optionally substituted with one or more substituents selected from F, C_{1-3} alkoxy, OH or CO_2R^{10} ,

or R^7 and R^8 together form a bridging C_{2-4} alkylene or $-(C_{0-2} \text{ alkyl})-O-(C_{1-3} \text{ alkyl})$ -group to form a 5-7 membered ring;

R^9 is heterocyclyl optionally substituted with 1-4 substituents selected from C_{1-6} alkyl, C_{2-6} alkenyl, C_{2-6} alkynyl, halo, C_{1-4} haloalkyl, CN, NO_2 , OR^{13} , SR^{13} , $C(O)R^{14}$, $C(O)OR^{13}$, $C(O)NR^{15}R^{16}$, $NR^{15}R^{16}$, $NR^{15}CONHR^{16}$, $NR^{15}C(O)R^{14}$, $NR^{15}C(O)OR^{13}$, $S(O)R^{14}$, $S(O)_2R^{14}$, $S(O)NR^{15}R^{16}$ or $SO_2NR^{15}R^{16}$,

R^{10} is H, C_{1-6} alkyl, benzyl, phenyl, or C_{3-6} cycloalkyl, wherein said C_{1-6} alkyl, benzyl, phenyl, or C_{3-6} cycloalkyl is optionally substituted with 1-3 selected from halo, OH, C_{1-3} alkyl, C_{1-3} alkoxy, CO_2H , $CO_2-(C_{1-6} \text{ alkyl})$ and CF_3 ,

R^{11} is H, OH, C_{1-6} alkyl, C_{1-6} alkoxy, benzyl, phenyl, or C_{3-6} cycloalkyl, wherein said C_{1-6} alkyl, benzyl, phenyl, or C_{3-6} cycloalkyl is optionally substituted with 1-3 substituents selected from halo, OH, C_{1-3} alkyl, C_{1-3} alkoxy, CO_2H , $CO_2-(C_{1-6} \text{ alkyl})$ and CF_3 ,

R^{12} is H, C_{1-6} alkyl, benzyl, phenyl, or C_{3-6} cycloalkyl, wherein said C_{1-6} alkyl, benzyl, phenyl, or C_{3-6} cycloalkyl is optionally substituted with 1-3 substituents selected from halo, OH, C_{1-3} alkyl, C_{1-3} alkoxy, CO_2H , $CO_2-(C_{1-6} \text{ alkyl})$ and CF_3 ,

R^{13} and R^{14} are each, independently, H, C_{1-6} alkyl, C_{1-6} haloalkyl, C_{2-6} alkenyl, C_{2-6} alkynyl, aryl, cycloalkyl, arylalkyl, or cycloalkylalkyl,

R^{15} and R^{16} are each, independently H, C_{1-6} alkyl, C_{1-6} haloalkyl, C_{2-6} alkenyl, C_{2-6} alkynyl, aryl, cycloalkyl, arylalkyl, or cycloalkylalkyl,

or R^{15} and R^{16} together with the N atom to which they are attached form a 4-6 membered heterocyclyl group

- 2 The compound of claim 1 wherein X is N or NO
- 3 The compound of claim 1 wherein X is CR^3
- 4 The compound of claim 1 wherein R^1 is C_{1-6} alkyl
- 5 The compound of claim 1 wherein R^1 is prop-2-yl
- 6 The compound of claim 1 wherein R^2 is H, OH, halo, or C_{1-3} alkyl

27 28

- 7 The compound of claim 1 wherein R^2 is H
- 8 The compound of claim 1 wherein R^3 is H, OH, halo or C_{1-6} alkyl
- 9 The compound of claim 1 wherein R^3 is H
- 10 The compound of claim 1 wherein R^4 is H
- 11 The compound of claim 1 wherein R^5 is C_{1-6} alkyl substituted with 1-4 F
- 12 The compound of claim 1 wherein R^5 is CF_3
- 13 The compound of claim 1 wherein R^6 is H.
- 14 The compound of claim 1 wherein R^7 is H
- 15 The compound of claim 1 wherein R^8 is H
- 16 The compound of claim 1 wherein R^9 is heteroaryl optionally substituted with 1-4 substituents selected from C_{1-6} alkyl, C_{2-6} alkenyl, C_{2-6} alkynyl, halo, C_{1-4} haloalkyl, CN, NO_2 , OR^{13} , SR^{13} , $C(O)R^{14}$, $C(O)OR^{13}$, $C(O)NR^{15}R^{16}$, $NR^{15}R^{16}$, $NR^{15}CONHR^{16}$, $NR^{15}C(O)R^{14}$, $NR^{15}C(O)OR^{13}$, $S(O)R^{14}$, $S(O)_2R^{14}$, $S(O)NR^{15}R^{16}$ or $SO_2NR^{15}R^{16}$
- 17 The compound of claim 16 wherein said heteroaryl is a 5- or 6-membered heteroaryl optionally substituted with 1-4 substituents selected from C_{1-6} alkyl, C_{2-6} alkenyl, C_{2-6} alkynyl, halo, C_{1-4} haloalkyl, CN, NO_2 , OR^{13} , SR^{13} , $C(O)R^{14}$, $C(O)OR^{13}$, $C(O)NR^{15}R^{16}$, $NR^{15}R^{16}$, $NR^{15}CONHR^{16}$, $NR^{15}C(O)R^{14}$, $NR^{15}C(O)OR^{13}$, $S(O)R^{14}$, $S(O)_2R^{14}$, $S(O)NR^{15}R^{16}$ or $SO_2NR^{15}R^{16}$
- 18 The compound of claim 16 wherein said heteroaryl is pyridyl, pyrimidinyl, pyrazinyl, pyridazinyl or triazinyl, each optionally substituted with 1-4 substituents selected from C_{1-6} alkyl, C_{2-6} alkenyl, C_{2-6} alkynyl, halo, C_{1-4} haloalkyl, CN, NO_2 , OR^{13} , SR^{13} , $C(O)R^{14}$,

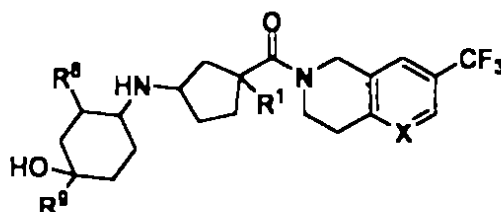
2/3

$C(O)OR^{13}$, $C(O)NR^{15}R^{16}$, $NR^{15}R^{16}$, $NR^{15}CONHR^{16}$, $NR^{15}C(O)R^{14}$, $NR^{15}C(O)OR^{13}$, $S(O)R^{14}$, $S(O)_2R^{14}$, $S(O)NR^{15}R^{16}$ or $SO_2NR^{15}R^{16}$

19 The compound of claim 16 wherein said heteroaryl is thienyl, furanyl, thiazoyl, oxazolyl, or imidazolyl, each optionally substituted with 1-4 substituents selected from C_{1-6} alkyl, C_{2-6} alkenyl, C_{2-6} alkynyl, halo, C_{1-4} haloalkyl, CN, NO_2 , OR^{13} , SR^{13} , $C(O)R^{14}$, $C(O)OR^{13}$, $C(O)NR^{15}R^{16}$, $NR^{15}R^{16}$, $NR^{15}CONHR^{16}$, $NR^{15}C(O)R^{14}$, $NR^{15}C(O)OR^{13}$, $S(O)R^{14}$, $S(O)_2R^{14}$, $S(O)NR^{15}R^{16}$ or $SO_2NR^{15}R^{16}$

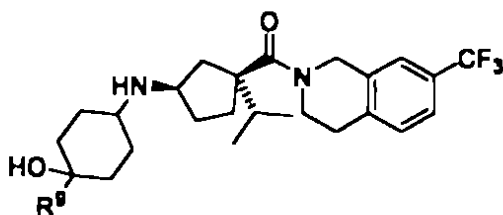
20 The compound of claim 16 wherein said heteroaryl is thiazolyl, oxazolyl, pyrimidinyl, or pyridyl, each optionally substituted by 1-3 F, Cl, Br, I, methyl, ethyl, methoxy, ethoxy or trifluoromethyl

21 The compound of claim 1 having Formula II

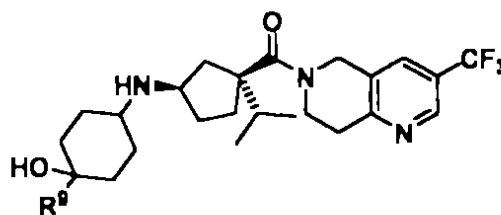


II

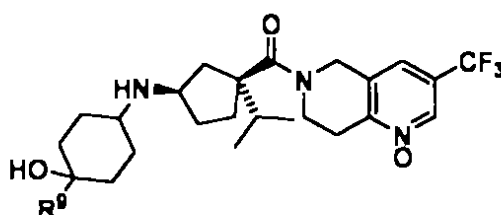
22 The compound of claim 1 having Formula IIIa, IIIb or IIIc



IIIa



IIIb



IIIc

23 The compound of claim 1 selected from

CPA
H

4-(((1R,3S)-3-Isopropyl-3-([7-(trifluoromethyl)-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl]carbonyl)cyclopentyl)amino)-1-pyridin-2-ylcyclohexanol,
4-(((1R,3S)-3-Isopropyl-3-([7-(trifluoromethyl)-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl]carbonyl)cyclopentyl)amino)-1-(1,3-oxazol-2-yl)cyclohexanol,
4-(((1R,3S)-3-Isopropyl-3-([7-(trifluoromethyl)-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl]carbonyl)cyclopentyl)amino)-1-pyrimidin-2-ylcyclohexanol,
4-(((1R,3S)-3-Isopropyl-3-([7-(trifluoromethyl)-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl]carbonyl)cyclopentyl)amino)-1-(1,3-thiazol-2-yl)cyclohexanol,
4-(((1R,3S)-3-Isopropyl-3-([3-(trifluoromethyl)-7,8-dihydro-1,6-naphthyridin-6(5H)-yl]carbonyl)cyclopentyl)amino)-1-(1,3-thiazol-2-yl)cyclohexanol,
4-(((1R,3S)-3-Isopropyl-3-([7-(trifluoromethyl)-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl]carbonyl)cyclopentyl)amino)-1-(4-methyl-1,3-thiazol-2-yl)cyclohexanol,
4-(((1R,3S)-3-Isopropyl-3-([3-(trifluoromethyl)-7,8-dihydro-1,6-naphthyridin-6(5H)-yl]carbonyl)cyclopentyl)amino)-1-(4-methyl-1,3-thiazol-2-yl)cyclohexanol,
4-(((1R,3S)-3-Isopropyl-3-([7-(trifluoromethyl)-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl]carbonyl)cyclopentyl)amino)-1-(5-methyl-1,3-thiazol-2-yl)cyclohexanol,
4-(((1R,3S)-3-Isopropyl-3-([7-(trifluoromethyl)-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl]carbonyl)cyclopentyl)amino)-1-(1,3-thiazol-5-yl)cyclohexanol,
4-(((1R,3S)-3-Isopropyl-3-([3-(trifluoromethyl)-7,8-dihydro-1,6-naphthyridin-6(5H)-yl]carbonyl)cyclopentyl)amino)-1-(1,3-thiazol-5-yl)cyclohexanol,
4-(((1R,3S)-3-Isopropyl-3-([7-(trifluoromethyl)-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl]carbonyl)cyclopentyl)amino)-1-(2-methyl-1,3-thiazol-5-yl)cyclohexanol, and
4-(((1R,3S)-3-Isopropyl-3-([3-(trifluoromethyl)-7,8-dihydro-1,6-naphthyridin-6(5H)-yl]carbonyl)cyclopentyl)amino)-1-(2-methyl-1,3-thiazol-5-yl)cyclohexanol, or
pharmaceutically acceptable salt thereof

24 A composition comprising a compound of any one of claims 1 to 23 and a pharmaceutically acceptable carrier

25 A method of modulating activity of a chemokine receptor comprising contacting said receptor with a compound of any one of claims 1 to 23

26 The method of claim 25 wherein said receptor is CCR2

8f
ab

- 27 The method of claim 25 wherein said modulating corresponds to inhibiting
- 28 A method of treating a disease associated with expression or activity of a chemokine receptor in a patient comprising administering to said patient a therapeutically effective amount of a compound of any one of claims 1 to 23
- 29 The method of claim 28 wherein said disease is an inflammatory disease or immune disorder
- 30 The method of claim 28 wherein said disease is rheumatoid arthritis, atherosclerosis, lupus, multiple sclerosis, neuropathic pain, transplant rejection, diabetes, or obesity
- 31 The method of claim 28 wherein said disease is cancer
- 32 The method of claim 28 further comprising administering an anti-inflammatory

(19) World Intellectual Property Organization
International Bureau



(43) International Publication Date
8 December 2005 (08.12.2005)

PCT

(10) International Publication Number
WO 2005/115392 A3

(51) International Patent Classification⁷ A61K 31/47
C07D 217/00

(74) Agent: GODDARD, Christine, A., Cozen O'Connor
P.C. 1900 Market Street, Philadelphia, PA 19103 (US).

(21) International Application Number
PCT/US2005/016318

(81) Designated States (unless otherwise indicated, for every
kind of national protection available): AE, AG, AL, AM,
AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CN,
CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, EG, ES, FI,
GB, GD, GH, GM, GR, GU, HK, HN, ID, IL, IN, IS, JP, KE,
KG, KM, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA,
MD, MG, MK, MN, MW, MX, MY, NA, NG, NI, NO, NZ,
OM, PG, PH, PL, PT, RO, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL,
SM, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC,
VN, YU, ZA, ZM, ZW

(22) International Filing Date 10 May 2005 (10.05.2005)

(25) Filing Language English

(26) Publication Language English

(30) Priority Data
60/569,947 11 May 2004 (11.05.2004) US

(84) Designated States (unless otherwise indicated, for every
kind of regional protection available): ARIPO (BW, GH,
GM, KE, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM,
ZW), Eurasian (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM),
European (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI,
FR, GB, GR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, MC, NL, PL, PT, RO,
SE, SI, SK, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN,
GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

(71) Applicant (for all designated States except US) INCYTE
CORPORATION [US/US] Experimental Station, Build-
ing 336, Route 141 & Henry Clay Road, Wilmington, DE
19880 (US).

(72) Inventors; and

(75) Inventors/Applicants (for US only): XUE, Chu-Biao
[US/US], 11 Rivendell Court, Hockessin, DE 19707
(US); ZHENG, Changsheng [US/US] 4 Chatterly Lane,
Wilmington, DE 19803 (US); CAO, Guifeng [CN/US]
129-B Chestnut Crossing Drive, Newark, DE 19713 (US);
FENG, Hao [CN/US] 600 Christopher Lane, Aston, PA
19014 (US); XIA, Michael [US/US] 410 Harrison Drive,
Hockessin, DE 19707 (US); ANAND, Rajan [KE/US],
Apartment B, 907 Cloutier Road, Apt B Wilmington, DE
19809 (US); GLENN, Joseph [US/US] 99 Fox Meadow
Drive Stickleville, NJ 08081 (US); METCALK, Brian
[US/US] 297 Lakefield Place, Moraga, CA 94556 (US).

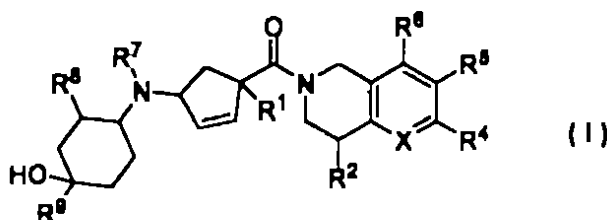
Published.

— with international search report
— before the expiration of the time limit for amending the
claims and to be republished in the event of receipt of
amendments

(88) Date of publication of the international search report:
2 February 2006

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

(54) Title: 3-(4-HETEROARYLCYCLOHEXYLAMINO) CYCLOPENTANECARBOXAMIDES AS MODULATORS OF
CHEMOKINE RECEPTORS



(57) Abstract The present invention is directed to com-
pounds of Formula (I) which are modulators of chemokine
receptors. The compounds of the invention, and composi-
tions thereof are useful in the treatment of diseases related
to chemokine receptor expression and/or activity

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/US05/16318

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

IPC(7) C07D 217/00; A61K 31/47
US CL 546/113, 146, 514/300,307

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. 546/113, 146; 514/300,307

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched
NONE

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)
CAS ONLINE

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	WO 03/092586 A2 (MERCK & CO., INC) 13 November 2003 (13.11.2003), see entire document.	1-32

☐ 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 considered with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art

"Z" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

03 November 2005 (03.11.2005)

Date of mailing of the international search report

16 DEC 2005

Name and mailing address of the ISA/US

Mail Stop PCT Attn: ISA/US
Consular/Center for Patents
P.O. Box 1450
Alexandria, Virginia 22313 1450

Facsimile No. (703) 305-3230

Authorized officer

Zhina Northrup Davis

Telephone No. 571-272-1600

3-(4-HETEROARILCICLOHEXILAMINO)CICLOPENTANOCARBOXAMIDAS COMO MODULADORES DE RECEPTORES DE QUIMIOCINAS

CAMPO DE LA INVENCION

5 La presente invención se refiere a compuestos que modulan la actividad de los receptores de quimiocinas como por ejemplo CCR2. En algunas realizaciones, los compuestos son selectivos para CCR2. Los compuestos pueden usarse para, por ejemplo, tratar enfermedades asociadas a la expresión o actividad del receptor de quimiocinas como por ejemplo enfermedades inflamatorias,
10 enfermedades metabólicas con características asociadas de inflamación, enfermedades inmunes y cáncer.

ANTECEDENTES DE LA INVENCION

 La migración y transporte de leucocitos desde los vasos sanguíneos en los
15 tejidos afectados por la enfermedad están implicados en el inicio de las respuestas inflamatorias normales de lucha contra enfermedad. El procedimiento, conocido también como reclutamiento de leucocitos, está también relacionado con el comienzo y avance de enfermedades inflamatorias y autoinmunes. La patología resultante de estas enfermedades deriva del ataque de las defensas del sistema
20 inmune del cuerpo en tejidos aparentemente normales. Según esto, prevenir y bloquear el reclutamiento de leucocitos a tejidos diana en una enfermedad inflamatoria, enfermedad metabólica, enfermedad autoinmune y cáncer sería un planteamiento altamente eficaz hacia la intervención terapéutica.

 Las diferentes clases de células leucocíticas que están involucradas en las
25 respuestas inmunes celulares incluyen monocitos, linfocitos, neutrófilos,

24
20

eosinófilos, células asesinas naturales, mastocitos y basófilos. En la mayoría de los casos, los monocitos y los linfocitos son las clases de leucocitos que inician, coordinan y mantienen respuestas inflamatorias crónicas, y resulta deseable el bloqueo de la entrada de estas células en los sitios inflamatorios. Los linfocitos atraen a los monocitos a las localizaciones tisulares, las cuales, conjuntamente con los linfocitos, son responsables de la mayoría del daño tisular real que se da en una enfermedad inflamatoria. Se sabe que la infiltración de linfocitos y/o monocitos conduce a una amplia gama de enfermedades autoinmunes crónicas y también al rechazo de trasplantes de órganos. Estas enfermedades incluyen, pero no se limitan a, artritis reumatoide, dermatitis crónica por contacto, asma, afecciones hiperalérgicas, enfermedad inflamatoria del intestino, lupus, lupus eritematoso sistémico, esclerosis múltiple, aterosclerosis, psoriasis, sarcoidosis, fibrosis pulmonar idiopática, dermatomiositis, penfigoide cutáneo y enfermedades relacionadas, (por ejemplo, *Pemphigus vulgaris*, *P. foliaceus*, *P. erythematosus*), glomerulonefritis, vasculitis, hepatitis, diabetes, rechazo de aloinjerto, y enfermedad de injerto frente a huésped.

El procedimiento por el que los leucocitos abandonan el torrente sanguíneo, se acumulan en sitios de inflamación y dan lugar a la enfermedad se cree que tiene al menos tres etapas que se han descrito como (1) rodamiento, (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 está mediada a nivel molecular por receptores quimioattractores. Los receptores quimioattractores sobre la superficie de leucocitos se unen a citoquinas quimioattractores que son segregadas por células en el sitio de daño aparente o infección. La unión al

9/0
21

receptor activa a los leucocitos, aumenta la capacidad de adhesión de las moléculas de adhesión que median en la migración transendotelial y promueve la migración dirigida de las células hacia la fuente de la citoquina quimioattractora

Las citoquinas quimiotácticas (quimioatrayentes de leucocitos/factores de
5 activación) conocidas también como quimiocinas, conocidas también como
intercinas y citoquinas SIS, son un grupo de factores polipeptídicos
inflamatorios/inmunomoduladores de peso molecular 6-15 kDa que son liberados
por una amplia variedad de células como por ejemplo macrófagos, monocitos,
eosinófilos, neutrófilos, fibroblastos, células endoteliales vasculares, células
10 epiteliales, células de músculo liso y mastocitos, en sitios inflamatorios (revisado
en Luster, *New Eng J Med*, 338, 436-445 (1998) and Rollins, *Blood*, 90, 909-928
(1997)) Las quimiocinas se han descrito también en Oppenheim, J J *et al*,
Annu Rev Immunol, 9 617-648 (1991), Schall and Bacon, *Curr Opin Immunol*,
6 865-873 (1994), Baggiolini, M, *et al*, y *Adv Immunol*, 55 97-179 (1994) Las
15 quimiocinas tienen la capacidad de estimular la migración celular dirigida, un
proceso conocido como quimiotaxis. Las quimiocinas pueden agruparse en
dos subfamilias principales, según si los dos restos cisteína amino terminales
están inmediatamente adyacentes (familia CC) o separados por un aminoácido
(familia CXC). Estas diferencias se correlacionan con la organización de las dos
20 subfamilias en agrupaciones génicas separadas. Dentro de cada agrupación
génica, las quimiocinas muestran típicamente similitudes de secuencia entre un
25 y un 60%. Las quimiocinas CXC, como por ejemplo la interleucina-8 (IL-8),
proteína 2 activante de neutrófilos (NAP-2) y la proteína de actividad
estimuladora del crecimiento de melanoma (MGSA) son quimiotácticas
principalmente para neutrófilos y linfocitos T, mientras que las quimiocinas CC,

91
92

como por ejemplo RANTES, MIP-1 α , MIP-1 β , las proteínas quimiotáticas de monocitos (MCP-1, MCP-2, MCP-3, MCP-4, y MCP-5) y las eotaxinas (-1 y -2) son quimiotáticas para, entre otros tipos celulares, macrófagos, linfocitos T, eosinófilos, células dendríticas y basófilos. También existen las quimiocinas

5 linfotactina-1, linfotactina-2 (ambas quimiocinas C) y fractalquina (una quimiocina CXXXC) que no se incluyen en ninguna de las subfamilias principales de quimiocinas

MCP-1 (conocida también como MCAF (abreviatura de factor activador y quimiotático de macrófagos) o JE) es una quimiocina CC producida por

10 monocitos/macrófagos, células de músculo liso, fibroblastos y células endoteliales vasculares, y provoca migración celular y adhesión celular de monocitos (véanse 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, 1958, Rollins, B J , *et al* , Proc Natl Acad Sci USA, 1988, 85, 3738, Rollins, B J , *et al* , Blood, 1991, 78, 1112, Jiang, Y , *et al* , J Immunol , 1992, 148, 2423,

15 Vaddi, K , *et al* , J Immunol , 1994, 153, 4721), linfocitos T de memoria (véase por ejemplo Carr, M W , *et al* , Proc Natl Acad Sci USA, 1994, 91, 3652), linfocitos T (véase por ejemplo Loetscher, P , *et al* , FASEB J , 1994, 8, 1055) y células asesinas naturales (véanse por ejemplo Loetscher, P , *et al* , J Immunol , 1996,

20 158, 322, Allavena, P , *et al* , Eur J Immunol , 1994, 24, 3233), así como la mediación de la liberación de histamina por basófilos (véanse 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 reseñado una elevada expresión de MCP-1 en enfermedades en las que se

25 piensa que la acumulación de monocito/macrófago y/o células T es importante en

92
03

el inicio o avance de enfermedades, como por ejemplo aterosclerosis (véanse 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),

5 artritis reumatoide (véanse 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 (véanse por ejemplo Nons, M , *et al* , *Lab Invest* , 1995, 73, 804, Wada, T , *et al* , *Kidney Int* , 1996, 49, 761, Gesualdo, L , *et al* , *Kidney Int* , 1997, 51, 155), nefropatía (véanse por ejemplo Satoh, A , *et al* , *J*

10 *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 (véanse por ejemplo Kanna, 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* ,

15 1994, 10, 142), esclerosis múltiple (véanse por ejemplo McManus, C , *et al* , *J Neuroimmunol* , 1998, 86, 20), psoriasis (véase por ejemplo Gillitzer, R , *et al* , *J Invest Dermatol* , 1993, 101, 127), enfermedad inflamatoria del intestino (véanse 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 ,

20 *et al* , *Cytokine*, 1995, 7, 301), endometriosis (véase por ejemplo Jolicœur, C , *et al* , *Am J Pathol* , 1998, 152, 125), adhesión intrapertoneal (véase por ejemplo Zeyneloglu, H B , *et al* , *Human Reproduction*, 1998, 13, 1194), insuficiencia cardíaca congestiva (véase por ejemplo Aurust, P , *et al* , *Circulation*, 1998, 97, 1136), enfermedad crónica del hígado (véase por ejemplo Marra, F , *et al* , *Am J*

25 *Pathol* , 1998, 152, 423), meningitis vírica (véase por ejemplo Lahrtz, F , *et al* ,

qz
GA

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 recogido que el anticuerpo anti-MCP-1 muestra un efecto inhibitor o un efecto terapéutico en modelos animales de artritis reumatoide (véanse por ejemplo Schimmer, R C , *et al* , J Immunol , 1998, 160, 1466, Schnier, 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 (véanse por ejemplo Lloyd, C M , *et al* , J Exp Med , 1997, 185, 1371, Wada, T , *et al* , FASEB J , 1998, 10, 1418), asma (véanse 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 intrapentoneal (véase por ejemplo Zeyneloglu, H B , *et al* , Am J Obstet Gynecol , 1998, 179, 438) También se ha informado acerca de un peptide antagonista de MCP-1, MCP-1(9-76) que inhibe artritis en el modelo murino (véase Gong, J -H , J Exp Med , 1997, 186, 131), así como estudios en ratones deficientes en MCP-1 han mostrado que MCP-1 es esencial para el reclutamiento de monocitos *in vivo* (véanse Lu, B , *et al* , J Exp Med , 1998, 187, 601, Gu, L , *et al* , Moll Cell, 1998, 2, 275)

La enfermedad pulmonar obstructiva crónica (COPD) se sitúa entre las causas más comunes de muerte en las sociedades occidentales Se define como una disminución progresiva en la función pulmonar, solamente reversible en parte

9A
5 por fármacos broncodilatadores. COPD se caracteriza por inflamación crónica en las vías respiratorias o alveolos que difiere de aquella vista en asma, implicando números aumentados de neutrófilos, macrófagos, células T CD8+, y/o células mastocitos en las paredes de las vías respiratorias, compartimentos alveolares y musculo liso vascular. Se cree que las citoquinas asociadas a COPD incluyen factor de necrosis tumoral (TNF)-alfa, interferón (IFN)-gamma, interleuquina (IL)-1 beta, IL-6, IL-8 y MCP-1. Se sabe que CCR2 es un receptor para MCP-1, y datos recientes corroboran un papel para MCP-1 y CCR2 en el remodelado e inflamación de las vías respiratorias de forma directa o a través de macrófagos.

10 De esta forma, los antagonistas de CCR2 resultan un planteamiento atractivo al tratamiento terapéutico de COPD (De Boer, W. I., Chest, 2002, 121, 209S-218S).

La bibliografía indica que las quimiocinas como por ejemplo MCP-1 y MIP-1 α atraen monocitos y linfocitos a sitios de enfermedad y median en su activación y, de esta forma, se piensa que están íntimamente involucradas en el inicio, avance y mantenimiento de enfermedades que implican de manera importante monocitos y linfocitos, como por ejemplo aterosclerosis, diabetes, restenosis, artritis reumatoide, psoriasis, asma, colitis ulcerosa, nefritis (nefropatía), esclerosis múltiple, fibrosis pulmonar, miocarditis, hepatitis, pancreatitis, sarcoidosis, enfermedad de Crohn, endometriosis, insuficiencia cardíaca congestiva, meningitis vírica, infarto cerebral, neuropatía, enfermedad de Kawasaki y sepsis (véanse por ejemplo Rovin, B. H., *et al*, Am J Kidney Dis, 1998, 31, 1065, Lloyd, C., *et al*, Curr Opin Nephrol Hypertens, 1998, 7, 281, Conti, P., *et al*, Allergy and Asthma Proc, 1998, 19, 121, Ransohoff, R. M., *et al*, Trends Neurosci, 1998, 21, 154, MacDermott, R. P., *et al*, Inflammatory Bowel Diseases, 1998, 4, 54).

15
20
25

af
de

Las quimiocinas se unen a receptores de la superficie celular específicos que pertenecen a la familia de proteínas de siete dominios transmembrana acopladas a proteínas G (revisado en Horuk, Trends Pharm Sci, 15, 159-165 (1994)) los cuales se denominan "receptores de quimiocinas". Al unirse a sus
5 ligandos afines, los receptores de quimiocinas transducen una señal intracelular a través de las proteínas G triméricas asociadas, dando lugar, entre otras respuestas, a un rápido aumento en la concentración intracelular de calcio, cambios en la forma celular, aumento en la expresión de moléculas de adhesión celular, desgranulación y promoción de la migración celular.

10 Se han clonado genes que codifican receptores de quimiocinas específicas, y se sabe que estos receptores son receptores de siete dominios transmembrana acoplados a proteínas G presentes en diversas poblaciones de leucocitos. Hasta ahora se han identificado al menos seis receptores de quimiocinas CXC (CXCR1-CXCR6) y nueve receptores de quimiocinas CC
15 (CCR1-CCR8 y CCR10). Por ejemplo, IL-8 es un ligando para CXCR1 y CXCR2, MIP-1 α es un ligando para CCR1 y CCR5, y MCP-1 es un ligando para CCR2A y CCR2B (como referencia, véanse 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,
20 91, 2752-2758, Yamagami, S., *et al.*, Biochem Biophys Res Commun, 1994, 202, 1156-1162, Combadiere, C., *et al.*, The Journal of Biological Chemistry, 1995, 270, 16481-16494, 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 dado a conocer que la
25 inflamación pulmonar y la formación de granulomas se suprimen en ratones

G/A
G7

deficientes en CCR1 (véanse Gao, J-L, *et al*, *J Exp Med*, 1997, 185, 1959, Gerard, C, *et al*, *J Clin Invest*, 1997, 100, 2022), y que el reclutamiento de macrófagos y la formación de lesión aterosclerótica disminuyó en ratones deficientes en CCR2 (véanse Bonng, L, *et al*, *Nature*, 1998, 394, 894, Kuziel, W A, *et al*, *Proc Natl Acad Sci, USA*, 1997, 94, 12053, Kunhara, T, *et al*, *J Exp*
5 *Med*, 1997, 188, 1757, Bonng, L, *et al*, *J Clin Invest*, 1997, 100, 2552)

A los receptores de quimiocinas también se les conoce como co-receptores para entrada vírica que conduce a infección vírica tal y como, por ejemplo, infección por VIH. La transcripción inversa y el procesamiento de proteínas son
10 las etapas clásicas del ciclo de vida vírico, para cuyo bloqueo se diseñan agentes terapéuticos antiretrovíricos. Aunque muchos fármacos nuevos que se cree que bloquean la entrada vírica prometen, actualmente no hay ningún agente respecto del cual VIH-1 no haya sido capaz de adquirir resistencia. Se requieren múltiples pases de replicación vírica para generar la diversidad genética que forma la base
15 de la resistencia. La terapia de combinación en la que la replicación se suprime en grado máximo permanece como una piedra angular de tratamiento con inhibidores de entrada, como con otros agentes. Se cree que el dirigir múltiples etapas hacia el proceso de entrada vírica tiene potencial para una sinergia (Starr-Spires *et al*, *Clin Lab Med*, 2002, 22(3), 681)

20 La entrada de VIH-1 en células CD4(+) requiere las interacciones secuenciales de las glicoproteínas de envuelta vírica con CD4 y un co-receptor como por ejemplo los receptores de quimiocinas CCR5 y CXCR4. Un planteamiento plausible para bloquear este proceso es usar moléculas pequeñas como antagonistas de la función del co-receptor. La molécula TAK-779 es uno de
25 dichos antagonistas de CCR5 que actúa para prevenir la infección por VIH-1

97
a

TAK-779 inhibe la replicación de VIH-1 en la fase de fusión de la membrana bloqueando la interacción de la glicoproteína de superficie viral gp120 con CCR5. El sitio de unión para TAK-779 en CCR5 se localiza cerca de la superficie extracelular del receptor, dentro de una cavidad formada entre las hélices transmembrana 1, 2, 3 y 7 (Dragic *et al*, *Proc Natl Acad Sci USA*, 2000, 97(10), 5639)

Se cree que los receptores de quimiocinas CXCR4 y CCR5 son usados como co-receptores por las cepas de VIH-1 células T-trópicas (X4) y macrófago-trópicas (R5) respectivamente, para provocar la entrada en sus células huésped. La propagación de cepas R5 de VIH-1 en linfocitos CD4 y macrófagos requiere la expresión del co-receptor CCR5 en la superficie celular. Los individuos que carecen de CCR5 (genotipo homocigótico CCR5 Delta 32) son fenotípicamente normales y resistentes a la infección con VIH-1. La entrada viral puede inhibirse mediante los ligandos naturales para CXCR4 (la quimiocina CXCL12/SDF-1) y CCR5 (las quimiocinas CC RANTES, MIP-1 α y MIP-1 β). El primer compuesto no peptídico que interacciona con CCR5, y no con CXCR4, es un derivado de amonio cuaternario, denominado TAK-779, el cual tiene también actividad anti-VIH potente pero variable (De Clercq *et al*, *Antivir Chem Chemother* 2001, 12 Suppl 1, 19)

SCH-C (SCH 351125) es otra molécula de pequeño tamaño inhibidora de la entrada de VIH-1 a través del co-receptor CCR5. SCH-C, un compuesto de tipo oxima-pipendina, es un antagonista específico de CCR5 tal y como se determina en múltiples ensayos de unión a receptores múltiples y de transducción de señales. Este compuesto inhibe de forma específica la infección por VIH-1 mediada por CCR5 en células de astroglioma U-87 pero no tiene efecto sobre la

98
a

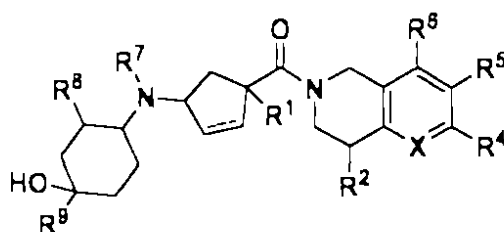
infección de células que expresan CXCR4 (Strzki *et al*, *Proc Natl Acad Sci USA*, 2001, 98(22), 12718 o Tremblay *et al*, *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, 2002, 46(5), 1336)

AD101, químicamente relacionada con SCH-C, inhibe también la entrada
5 del virus de inmunodeficiencia humana de tipo 1 (VIH-1) mediante CCR5 humano
Se ha encontrado que AD101 inhibe la entrada de VIH-1 mediante CCR5 de
macacorhesus, mientras que SCH-C no lo hace. Entre los ocho restos que
difieren entre las versiones humana y de macaco del co-receptor, solamente una,
metionina-198, explica la insensibilidad de CCR5 de macaco para la inhibición por
10 SCH-C. La posición 198 está en la hélice 5 transmembrana (TM) de CCR5 y no
se localiza dentro del sitio de unión previamente definido para AD101 y SCH-C,
que implica restos en las hélices TM 1, 2, 3 y 7. Basado en estudios de
sustituciones de aminoácidos en CCR5, se ha sugerido que la región de CCR5
próxima al resto 198 puede influir en el estado conformacional de este receptor.
15 (Billick *et al*, 2004, *J Virol*, 78(8), 4134)

La identificación de compuestos que modulan la actividad de los receptores
de quimiocinas representa un planteamiento de diseño de fármaco deseable para
el desarrollo necesario de agentes farmacológicos para el tratamiento de
enfermedades asociadas con la actividad de receptor de quimiocinas. Los
20 compuestos de la presente invención ayudan a cumplir con estas y otras
necesidades.

RESUMEN DE LA INVENCION

La presente invención proporciona compuestos de Fórmula I

99
100

I

o sales o profármacos farmacéuticamente aceptables de los mismos, en la que los miembros constituyentes se proporcionan en la presente memoria descriptiva

5 La presente invención proporciona además composiciones que comprenden un compuesto de Fórmula I y un vehículo farmacéuticamente aceptable

La presente invención proporciona además procedimientos de modulación de la actividad de un receptor de quimiocinas que comprenden poner en contacto
10 dicho receptor con un compuesto de Fórmula I

La presente invención proporciona además procedimientos de tratamiento de enfermedades asociadas a la expresión o actividad de un receptor de quimiocinas en un paciente que comprenden administrar al paciente una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de Fórmula I

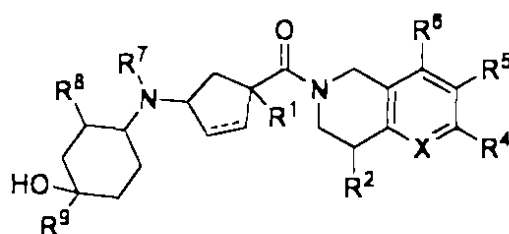
15 La presente invención proporciona además el uso de los compuestos de Fórmula I en terapia

La presente invención proporciona además el uso de los compuestos de Fórmula I para la preparación de un medicamento para usar en terapia

20 DESCRIPCIÓN DETALLADA

Compuestos

La presente invención proporciona compuestos de Fórmula I



I

o sales o profármacos farmacéuticamente aceptables de los mismos, en la que

una línea discontinua indica un enlace opcional,

5 X es N, NO o CR³,

R¹ es alquilo C₁₋₈, (alquil C₀₋₈)-O-(alquilo C₁₋₈), (alquil C₀₋₈)-S-(alquilo C₁₋₈), (alquil C₀₋₈)-(cicloalquil C₃₋₇)-(alquilo C₀₋₈), OH, CO₂R¹⁰, heterociclilo, CN, NR¹⁰R¹², NSO₂R¹⁰, NCOR¹⁰, NCO₂R¹⁰, NCOR¹⁰, CR¹¹CO₂R¹⁰, CR¹¹OCOR¹⁰, o fenilo,

10 R² es H, OH, halo, alquilo C₁₋₃, NR¹⁰R¹², CO₂R¹⁰, CONR¹⁰R¹², NR¹⁰COR¹¹, OCONR¹⁰R¹², NR¹⁰CONR¹⁰R¹², heterociclilo, CN, NR¹⁰-SO₂-NR¹⁰R¹², NR¹⁰-SO₂-R¹², SO₂-NR¹⁰R¹² u oxo, en la que dicho alquilo C₁₋₃ está opcionalmente sustituido con 1 a 6 sustituyentes seleccionados de F y OH,

15 R³ es H, OH, halo, alquilo C₁₋₈, alcoxi C₁₋₈, NR¹⁰R¹¹, NR¹⁰CO₂R¹¹, NR¹⁰CONR¹⁰R¹¹, NR¹⁰SO₂NR¹⁰R¹¹, NR¹⁰-SO₂-R¹¹, heterociclilo, CN, CONR¹⁰R¹², CO₂R¹⁰, NO₂, SR¹⁰, SOR¹⁰, SO₂R¹⁰, o SO₂-NR¹⁰R¹¹,

R⁴ es H, alquilo C₁₋₈, CF₃, OCF₃, Cl, F, Br o fenilo,

20 R⁵ es alquilo C₁₋₈, alcoxi C₁₋₈, CO-(alquilo C₁₋₈), toalcoxi C₁₋₈, pindilo, F, Cl, Br, cicloalquilo C₄₋₈, cicloalquiloxi C₄₋₈, fenilo, feniloxi, cicloalquilo C₃₋₈, cicloalquiloxi C₃₋₈, heterociclilo, CN o CO₂R¹⁰, en la que dicho alquilo C₁₋₈ está opcionalmente sustituido con uno o más OH o F, en la que dicho alcoxi C₁₋₈, CO-(alquilo C₁₋₈) o toalcoxi C₁₋₈ está opcionalmente sustituido con uno o más F, en la que dicho pindilo, fenilo o feniloxi está opcionalmente sustituido con uno o mas

16/2/02

sustituyentes seleccionados de halo, CF_3 , alquilo C_{1-4} y CO_2R^{10} , en la que dicho cicloalquilo C_{3-8} o cicloalquilo C_{3-8} está opcionalmente sustituido con uno o más F,

R^6 es H, CF_3 , alquilo C_{1-6} , F, Cl o Br,

5 R^7 es H o alquilo C_{1-6} opcionalmente sustituido con 1-3 sustituyentes seleccionados de halo, OH, CO_2H , CO_2 - (alquilo C_{1-6}) o alcoxi C_{1-3} ,

R^8 es H, alquilo C_{1-6} , F, alcoxi C_{1-3} , haloalcoxi C_{1-3} , cicloalquilo C_{3-8} , cicloalquilo C_{3-8} , OH, CO_2R^{10} , OCOR^{10} , en la que dicho alquilo C_{1-6} está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados de F, alcoxi
10 C_{1-3} , OH o CO_2R^{10} ,

o R^7 y R^8 forman juntos un grupo alquileo C_{2-4} o -(alquilo C_{0-2})-O-(alquilo C_{1-3})- que actúa como puente para formar un anillo de 5 a 7 miembros,

R^9 es heterociclilo opcionalmente sustituido con 1 a 4 sustituyentes seleccionados de alquilo C_{1-6} , alqueno C_{2-6} , alquino C_{2-6} , halo, haloalquilo C_{1-4} ,
15 CN , NO_2 , OR^{13} , SR^{13} , C(O)R^{14} , C(O)OR^{13} , $\text{C(O)NR}^{15}\text{R}^{16}$, $\text{NR}^{15}\text{R}^{16}$, $\text{NR}^{15}\text{CONHR}^{16}$, $\text{NR}^{15}\text{C(O)R}^{14}$, $\text{NR}^{15}\text{C(O)OR}^{13}$, S(O)R^{14} , $\text{S(O)}_2\text{R}^{14}$, $\text{S(O)NR}^{15}\text{R}^{16}$ o $\text{SO}_2\text{NR}^{15}\text{R}^{16}$,

R^{10} es H, alquilo C_{1-6} , bencilo, fenilo o cicloalquilo C_{3-8} , en la que dicho alquilo C_{1-6} , bencilo, fenilo o cicloalquilo C_{3-8} está opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados de halo, OH, alquilo C_{1-3} , alcoxi C_{1-3} , CO_2H , CO_2 -
20 (alquilo C_{1-6}) y CF_3 ,

R^{11} es H, OH, alquilo C_{1-6} , alcoxi C_{1-6} , bencilo, fenilo o cicloalquilo C_{3-8} , en la que dicho alquilo C_{1-6} , bencilo, fenilo o cicloalquilo C_{3-8} está opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados de halo, OH, alquilo C_{1-3} , alcoxi C_{1-3} , CO_2H , CO_2 -(alquilo C_{1-6}) y CF_3 ,

1923

R^{12} es H, alquilo C_{1-8} , bencilo, fenilo o cicloalquilo C_{3-8} , en la que dicho alquilo C_{1-8} , bencilo, fenilo o cicloalquilo C_{3-8} esta opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados de halo, OH, alquilo C_{1-3} , alcoxi C_{1-3} , CO_2H , CO_2^- (alquilo C_{1-8}) y CF_3 ,

5 R^{13} y R^{14} son cada uno independientemente H, alquilo C_{1-8} , haloalquilo C_{1-8} , alquenilo C_{2-8} , alquinilo C_{2-8} , anilo, cicloalquilo, anilalquilo o cicloalquilalquilo,

R^{15} y R^{16} son cada uno independientemente H, alquilo C_{1-8} , haloalquilo C_{1-8} , alquenilo C_{2-8} , alquinilo C_{2-8} , anilo, cicloalquilo, anilalquilo o cicloalquilalquilo,

o R^{15} y R^{16} junto con el átomo de N al cual están unidos forman un grupo
10 heterociclilo de 4 a 6 miembros

En algunas realizaciones, X es N o NO

En algunas realizaciones, X es CR^3

En algunas realizaciones, R^1 es alquilo C_{1-8}

En algunas realizaciones, R^1 es metilo, etilo o propilo

15 En algunas realizaciones, R^1 es prop-2-ilo

En algunas realizaciones, R^2 es H, OH, halo o alquilo C_{1-3}

En algunas realizaciones, R^2 es H

En algunas realizaciones, R^3 es H, OH, halo o alquilo C_{1-8}

En algunas realizaciones, R^3 es H

20 En algunas realizaciones, R^4 es H

En algunas realizaciones, R^5 es alquilo C_{1-8} sustituido con 1 a 4 F

En algunas realizaciones, R^5 es CF_3

En algunas realizaciones, R^6 es H

En algunas realizaciones, R^7 es H

25 En algunas realizaciones, R^8 es H

103 104

En algunas realizaciones, R^9 es heteroanillo opcionalmente sustituido con 1 a 4 sustituyentes seleccionados de alquilo C_{1-8} , alquenilo C_{2-8} , alquinilo C_{2-8} , halo, haloalquilo C_{1-4} , CN, NO_2 , OR^{13} , SR^{13} , $C(O)R^{14}$, $C(O)OR^{13}$, $C(O)NR^{15}R^{18}$, $NR^{15}R^{18}$, $NR^{15}CONHR^{18}$, $NR^{15}C(O)R^{14}$, $NR^{15}C(O)OR^{13}$, $S(O)R^{14}$, $S(O)_2R^{14}$,
5 $S(O)NR^{15}R^{18}$ o $SO_2NR^{15}R^{18}$

En algunas realizaciones, R^9 es heteroanillo, en las que el heteroanillo es un heteroanillo de 5 o 6 miembros opcionalmente sustituido con 1 a 4 sustituyentes seleccionados de alquilo C_{1-8} , alquenilo C_{2-8} , alquinilo C_{2-8} , halo, haloalquilo C_{1-4} , CN, NO_2 , OR^{13} , SR^{13} , $C(O)R^{14}$, $C(O)OR^{13}$, $C(O)NR^{15}R^{18}$, $NR^{15}R^{18}$, $NR^{15}CONHR^{18}$,
10 $NR^{15}C(O)R^{14}$, $NR^{15}C(O)OR^{13}$, $S(O)R^{14}$, $S(O)_2R^{14}$, $S(O)NR^{15}R^{18}$ o $SO_2NR^{15}R^{18}$

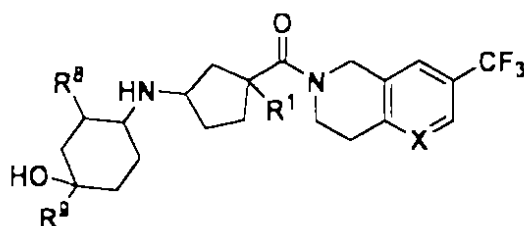
En algunas realizaciones, R^9 es heteroanillo en las que el heteroanillo es pindilo, pirimidinilo, pirazinilo, pindazinilo o triazinilo, cada uno opcionalmente sustituido con 1 a 4 sustituyentes seleccionados de alquilo C_{1-8} , alquenilo C_{2-8} , alquinilo C_{2-8} , halo, haloalquilo C_{1-4} , CN, NO_2 , OR^{13} , SR^{13} , $C(O)R^{14}$, $C(O)OR^{13}$,
15 $C(O)NR^{15}R^{18}$, $NR^{15}R^{18}$, $NR^{15}CONHR^{18}$, $NR^{15}C(O)R^{14}$, $NR^{15}C(O)OR^{13}$, $S(O)R^{14}$, $S(O)_2R^{14}$, $S(O)NR^{15}R^{18}$ o $SO_2NR^{15}R^{18}$

En algunas realizaciones, R^9 es heteroanillo en las que el heteroanillo es tienilo, furanilo, tiazolo, oxazolilo o imidazolilo, cada uno opcionalmente sustituido con 1 a 4 sustituyentes seleccionados de alquilo C_{1-8} , alquenilo C_{2-8} , alquinilo C_{2-8} , halo, haloalquilo C_{1-4} , CN, NO_2 , OR^{13} , SR^{13} , $C(O)R^{14}$, $C(O)OR^{13}$, $C(O)NR^{15}R^{18}$,
20 $NR^{15}R^{18}$, $NR^{15}CONHR^{18}$, $NR^{15}C(O)R^{14}$, $NR^{15}C(O)OR^{13}$, $S(O)R^{14}$, $S(O)_2R^{14}$, $S(O)NR^{15}R^{18}$ o $SO_2NR^{15}R^{18}$

En algunas realizaciones, R^9 es heteroanillo en las que dicho heteroanillo es tiazolilo, oxazolilo, pirimidinilo o pindilo, cada uno opcionalmente sustituido con 1 a
25 3 F, Cl, Br, I, metilo, etilo, metoxi, etoxi o trifluorometilo

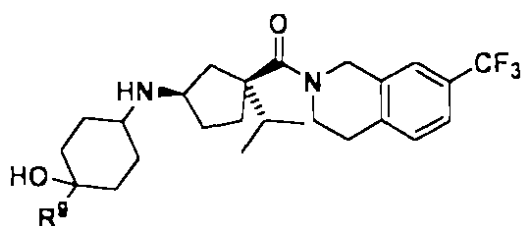
10A/105

En algunas realizaciones, los compuestos tienen Fórmula II

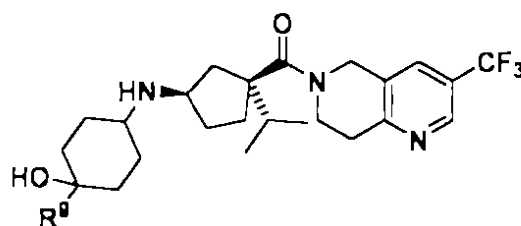


II

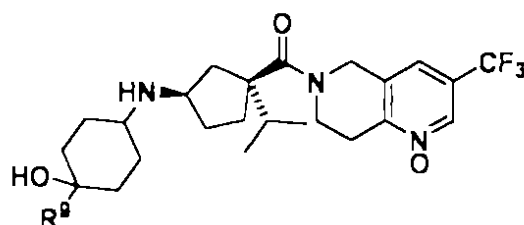
5 En algunas realizaciones, los compuestos tienen Fórmula IIIa, IIIb o IIIc



IIIa



IIIb



IIIc

10 En diversos lugares en la presente memoria descriptiva, se describen
sustituyentes de compuestos de la invención en grupos o en intervalos. Se
pretende de forma específica que la invención incluya toda y cada una de las
subcombinaciones individuales de los miembros de tales grupos e intervalos. Por
ejemplo, se pretende de forma específica que el término "alquilo C₁₋₆" describa de
15 forma individual metilo, etilo, alquilo C₃, alquilo C₄, alquilo C₅ y alquilo C₆.

Para compuestos de la invención en los que aparece una variable más de
una vez, cada variable puede ser un resto diferente seleccionado del grupo

105
106

Markush que define la variable. Por ejemplo, cuando se describe una estructura que tiene dos grupos R que están presentes de forma simultánea en el mismo compuesto, los dos grupos R pueden representar diferentes restos seleccionados del grupo Markush definido para R.

5 Se aprecia además que ciertos aspectos de la invención, que se describen, con fines de aportar claridad, en el contexto de realizaciones separadas, puedan proporcionarse también junto con una única realización. A la inversa, diversos aspectos de la invención, que se describen, con el fin de aportar brevedad, en el contexto de una única realización, pueden proporcionarse también por separado o
10 en cualquier subcombinación adecuada.

Tal y como se usa en la presente memoria descriptiva, el término "alquilo" hace referencia a un grupo hidrocarburo saturado que es de cadena lineal o ramificado. Ejemplos de grupos alquilo incluyen metilo (Me), etilo (Et), propilo (por ejemplo, n-propilo e isopropilo), butilo (por ejemplo, n-butilo, isobutilo, t-butilo),
15 pentilo (e.g., n-pentilo, isopentilo, neopentilo), y similares. Un grupo alquilo puede contener de 1 a aproximadamente 20, de 2 a aproximadamente 20, de 1 a aproximadamente 10, de 1 a aproximadamente 8, de 1 a aproximadamente 6, desde 1 a aproximadamente 4 o de 1 a aproximadamente 33 átomos de carbono.

Tal y como se usa en la presente memoria descriptiva, "alquenilo" se
20 refiere a un grupo alquilo que tiene uno o más dobles enlaces carbon-carbono. Ejemplos de grupos alquenilo incluyen etenilo, propenilo, ciclohexenilo y similares.

Tal y como se usa en la presente memoria descriptiva, "alquinilo" se refiere a un grupo alquilo que tiene uno o más triples enlaces carbon-carbono. Ejemplos de grupos alquenilo incluyen etinilo, propinilo y similares.

106
b2

Tal y como se usa en la presente memoria descriptiva, "haloalquilo" se refiere a un grupo alquilo que tiene uno o más sustituyentes halógeno. Ejemplos de grupos haloalquilo incluyen CF_3 , C_2F_5 , CHF_2 , CCl_3 , CHCl_2 , C_2Cl_5 y similares.

5 Tal y como se usa en la presente memoria descriptiva, "anilo" se refiere a hidrocarburos aromáticos monocíclicos o policíclicos (por ejemplo, que tengan 2, 3 ó 4 anillos condensados) tal y como, por ejemplo, fenilo, naftilo, antracenilo, fenantrenilo, indanilo, indenilo y similares. En algunas realizaciones, los grupos anilo tienen desde 6 hasta aproximadamente 20 átomos de carbono.

10 Tal y como se usa en la presente memoria descriptiva, "cicloalquilo" se refiere a carbociclos no aromáticos que incluyen grupos alquilo ciclado, alquenilo y alquinilo ciclados. Los grupos cicloalquilo pueden incluir sistemas de anillo mono- o policíclicos (por ejemplo, que tengan 2, 3 ó 4 anillos condensados) así como sistemas de anillo espiro. Ejemplos de grupos cicloalquilo incluyen ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo, ciclopentanilo, 15 ciclohexenilo, ciclohexadienilo, cicloheptatrienilo, norbornilo, norpinilo, norcamilo, adamantilo y similares. También se incluyen en la definición de cicloalquilo los restos que tienen uno o más anillos aromáticos condensados (es decir, que tengan un enlace en común con) al anillo de cicloalquilo, por ejemplo, derivados de tipo benzo de pentano, penteno, hexano y similares. En algunas realizaciones, 20 los grupos cicloalquilo pueden tener de aproximadamente 3 a aproximadamente 10, o de aproximadamente 3 a aproximadamente 7 átomos de carbono formando el anillo.

Tal y como se usa en la presente memoria descriptiva, "heterociclilo" o "heterociclo" se refiere a un hidrocarburo cíclico saturado o insaturado, en el que 25 uno o más de los átomos de carbono que forman el anillo del hidrocarburo cíclico

10A
101

está sustituido por un heteroátomo como por ejemplo O, S, o N. Los grupos heterocíclico pueden ser aromáticos (por ejemplo, "heteroanilo") o no aromáticos (por ejemplo, "heterocicloalquilo"). Los grupos heterocíclico pueden corresponder también a grupos heteroanilo hidrogenados y parcialmente hidrogenados. Los

5 grupos heterocíclico pueden incluir sistemas de anillo mono- o policíclicos (por ejemplo, que tengan 2, 3 ó 4 anillos condensados). Los grupos heterocíclico pueden caracterizarse por tener 3-14 ó 3-7 átomos que forman el anillo. En algunas realizaciones, los grupos heterocíclico pueden contener, además de al menos un heteroátomo, de aproximadamente 1 a aproximadamente 13, de

10 aproximadamente 2 a aproximadamente 10 o de aproximadamente 2 a aproximadamente 7 átomos de carbono, y pueden estar unidos a través de un átomo de carbono o de un heteroátomo. En realizaciones adicionales, el heteroátomo puede estar oxidado (por ejemplo, tener un sustituyente oxo o sulfuro) o un átomo de nitrógeno puede estar cuaternizado. Ejemplos de grupos

15 heterocíclico incluyen morfolino, tomorpholino, piperazinilo, tetrahidrofuranilo, tetrahidrotienilo, 2,3-dihidrobenzofunilo, 1,3-benzodioxol, benzo-1,4-dioxano, pipendinilo, pirrolidinilo, isoxazolidinilo, isotazolidinilo, pirazolidinilo, oxazolidinilo, tazolidinilo, imidazolidinilo y similares, así como cualquiera de los grupos de lista a continuación para "heteroanilo" y "heterocicloalquilo". Ejemplos adicionales de

20 heterociclos incluyen pinmidinilo, fenantndinilo, fenantrolinilo, fenazinilo, fenotiazinilo, fenoxatinilo, fenoxazinilo, ftalazinilo, piperazinilo, pipendinilo, 3,6-dihidropindilo, 1,2,3,6-tetrahidropindilo, 1,2,5,6-tetrahidropindilo, pipendonilo, 4-pipendonilo, piperonilo, ptendinilo, punnilo, piranilo, pirazinilo, pirazolidinilo, pirazolinilo, pirazolilo, pindazinilo, pindooxazol, pindoimidazol, pindotiazol, pindinilo, pindilo, pinmidinilo, pirrolidinilo, pirrolinilo, 2H-pirrolilo, pirrolilo,

25

1988

tetrahidrofuranilo, tetrahidroisoquinolinilo, tetrahidroquinolinilo, tetrazolilo, 6H-1,2,5-tia-diazinilo, 1,2,3-tiadiazolilo, 1,2,4-tiadiazolilo, 1,2,5-tiadiazolilo, 1,3,4-tiadiazolilo, tiantrenilo, tiazolilo, tienilo, tenotiazolilo, tenooxazolilo, tenoimidazolilo, tofenilo, trazinilo, 1,2,3-triazolilo, 1,2,4-triazolilo, 1,2,5-triazolilo, 5 1,3,4-triazolilo, xantenilo, octahidro-isoquinolinilo, oxadiazolilo, 1,2,3-oxadiazolilo, 1,2,4-oxadiazolilo, 1,2,5-oxadiazolilo, 1,3,4-oxadiazolilo, oxazolidinilo, oxazolilo, oxazolidinilo, quinazolinilo, quinolinilo, 4H-quinolizínilo, quinoxalinilo, quinuclidinilo, acridinilo, azocinilo, bencimidazolilo, benzofuranilo, benzotiofuranilo, benzo-tiofenilo, benzoxazolilo, benzotiazolilo, benzotriazolilo, benzotetrazolilo, 10 benzoisoxazolilo, benzoisotiazolilo, benzoimidazolinilo, metilendioxfenilo, morfolinilo, naftundinilo, deca-hidroquinolinilo, 2H,6H-1,5,2ditiazinilo, dihidrofuro[2,3-b]tetrahidrofurano, furanilo, furazanilo, carbazolilo, 4aH-carbazolilo, carbolinilo, cromanilo, cromenilo, cinnolinilo, imidazolidinilo, imidazolinilo, imidazolilo, 1H-indazolilo, indolenilo, indolinilo, indolizínilo, indolilo, 3H-indolilo, 15 isobenzofuranilo, isocromanilo, isoindazolilo, isoindolinilo, isoindolilo, isoquinolinilo, isotiazolilo e isoxazolilo Ejemplos adicionales de heterociclos incluyen azetidín-1-ilo, 2,5-dihidro-1H-pirrol-1-ilo, piperidín-1-ilo, piperazín-1-ilo, pirrolidín-1-ilo, isoquinol-2-ilo, pindín-1-ilo, 3,6-dihidropindín-1-ilo, 2,3-dihidroindol-1-ilo, 1,3,4,9-tetrahidrocarbolín-2-ilo, ben[2,3-c]pindín-6-ilo, 3,4,10,10a-tetrahidro- 20 1H-pirazino[1,2-a]indol-2-ilo, 1,2,4,4a,5,6-hexahidro-pirazin[1,2-a]quinolín-3-ilo, pirazin[1,2-a]quinolín-3-ilo, diazepam-1-ilo, 1,4,5,6-tetrahidro-2H-benzo[f]isoquinolín-3-ilo, 1,4,4a,5,6,10b-hexahidro-2H-benzo[f]isoquinolín-3-ilo, 3,3a,8,8a-tetrahidro-1H-2-aza-ciclopenta[a]inden-2-ilo y 2,3,4,7-tetrahidro-1H-azepín-1-ilo, azepán-1-ilo

179
10

Tal y como se usa en la presente memoria descriptiva, los grupos "heteroanilo" se refieren a un heterociclo aromático que tiene al menos un heteroátomo como miembro del anillo como por ejemplo azufre, oxígeno o nitrógeno. Los grupos heteroanilo incluyen sistemas monocíclicos o policíclicos (por ejemplo, que tengan 2, 3 ó 4 anillos condensados). Ejemplos de grupos heteroanilo incluyen sin limitación, pindilo, pirimidinilo, pirazinilo, pindazinilo, triazinilo, furilo (furanilo), quinolilo, isoquinolilo, tienilo, imidazolilo, tiazolilo, indolilo, pimilo, oxazolilo, benzofurilo, benzotienilo, benzotiazolilo, isoxazolilo, pirazolilo, triazolilo, tetrazolilo, indazolilo, 1,2,4-triazolilo, isotiazolilo, benzotienilo, purinilo, carbazolilo, bencimidazolilo, indolinilo y similares. En algunas realizaciones, el grupo heteroanilo tiene de 1 a aproximadamente 20 átomos de carbono, y en realizaciones adicionales de aproximadamente 3 a aproximadamente 20 átomos de carbono. En algunas realizaciones, el grupo heteroanilo contiene de 3 a aproximadamente 14, 3 de a aproximadamente 7, o de 5 a 6 átomos que forman el anillo. En algunas realizaciones, el grupo heteroanilo tiene de 1 a aproximadamente 4, de 1 a aproximadamente 3 ó de 1 a 2 heteroátomos.

Tal y como se usa en la presente memoria descriptiva, "heterocicloalquilo" se refiere a heterociclos no aromáticos incluyendo grupos alquilo, alquenilo y alquinilo ciclados, en los que uno o más de los átomos de carbono que forman el anillo está sustituido por un heteroátomo como por ejemplo un átomo de O, N o S. Ejemplos de grupos "heterocicloalquilo" incluyen morfolino, tomorfolino, piperazinilo, tetrahydrofuranilo, tetrahydrotienilo, 2,3-dihydrobenzofurilo, 1,3-benzodioxol, benzo-1,4-dioxano, piperidinilo, pirrolidinilo, isoxazolidinilo, isotiazolidinilo, pirazolidinilo, oxazolidinilo, tiazolidinilo, imidazolidinilo y similares. También se incluyen en la definición de heterocicloalquilo restos que tienen uno o

(10) 11

más anillos aromáticos condensados (es decir, que tienen un enlace en comun con) al anillo heterocíclico no aromático, por ejemplo ftalimidilo, naftalimidilo y derivados de tipo benzo de heterociclos como por ejemplo grupos indoleno e isoindoleno. En algunas realizaciones, el grupo heterocicloalquilo tiene de 1 a 5 aproximadamente 20 átomos de carbono, y en realizaciones adicionales de aproximadamente 3 a aproximadamente 20 átomos de carbono. En algunas realizaciones, el heterocicloalquilo contiene de 3 a aproximadamente 14, de 3 a aproximadamente 7 o de 5 a 6 átomos que forman el anillo. En algunas realizaciones, el grupo heterocicloalquilo tiene de 1 a aproximadamente 4, de 1 a 10 aproximadamente 3 ó de 1 a 2 heteroátomos. En algunas realizaciones, el grupo heterocicloalquilo contiene de 0 a 3 dobles enlaces. En algunas realizaciones, el grupo heterocicloalquilo contiene de 0 a 2 triples enlaces.

Tal y como se usa en la presente memoria descriptiva, "halo" o "halógeno" incluye fluoro, cloro, bromo y yodo.

15 Tal y como se usa en la presente memoria descriptiva, "alcoxi" se refiere a un grupo -O-alquilo. Ejemplos de grupos alcoxi incluyen metoxi, etoxi, propoxi (por ejemplo, n-propoxi e isopropoxi), t-butoxi y similares.

Tal y como se usa en la presente memoria descriptiva, "tioalcoxi" se refiere a un grupo -S-alquilo.

20 Tal y como se usa en la presente memoria descriptiva, "haloalcoxi" se refiere a un grupo -O-haloalquilo. Un ejemplo de grupo haloalcoxy es OCF_3 .

Tal y como se usa en la presente memoria descriptiva, "cicloalquiloxi" se refiere a -O-cicloalquilo.

25 Tal y como se usa en la presente memoria descriptiva, "aralquilo" se refiere a un grupo alquilo sustituido con un grupo arilo.

Tal y como se usa en la presente memoria descriptiva, "cicloalquilalquilo" se refiere a un grupo alquilo sustituido con un grupo cicloalquilo

Tal y como se usa en la presente memoria descriptiva, "heterociclilalquilo" se refiere a un resto alquilo sustituido con un grupo heterocarbociclilo. Ejemplos de grupos heterociclilalquilos incluyen "heteroanilalquilo" (alquilo sustituido con heteroanilo) y "heterocicloalquilalquilo" (alquilo sustituido con heterocicloalquilo). En algunas realizaciones, los grupos heterociclilalquilo tienen de 3 a 24 átomos de carbono además de al menos un heteroátomo que forma parte del anillo.

Tal y como se usa en la presente memoria descriptiva, "oxo" se refiere a =O

Los compuestos descritos en la presente memoria descriptiva pueden ser asimétricos (por ejemplo, que tengan uno o más estereocentros). Todos los estereoisómeros, como por ejemplo enantiómeros y diastereómeros, son tenidos en cuenta a menos que se indique lo contrario. Los compuestos de la presente invención que contienen átomos de carbono asimétricamente sustituidos pueden ser aislados en formas ópticamente activas o racémicas. En la técnica se conocen procedimientos de cómo preparar formas ópticamente activas a partir de materiales de partida ópticamente activos, como por ejemplo por resolución de mezclas racémicas o por síntesis estereoselectiva. Muchos isómeros geométricos de olefinas, dobles enlaces C=N y similares pueden estar presentes también en los compuestos descritos en la presente memoria descriptiva, y todos esos isómeros estables se contemplan en la presente invención. Se describen los isómeros geométricos cis y trans de los compuestos de la presente invención y pueden aislarse como una mezcla de isómeros o como formas isoméricas por separado.

1/2
1/3

La resolución de las mezclas racémicas de compuestos pueden llevarse a cabo por cualquiera de numerosos procedimientos conocidos en la técnica. Un procedimiento a modo de ejemplo incluye recristalización fraccionada usando un "ácido de resolución quiral" que es un ácido orgánico que forma sales ópticamente activo. Agentes adecuados de resolución para procedimientos de recristalización fraccionada son, por ejemplo, ácidos ópticamente activos, como por ejemplo las formas D y L del ácido tartárico, ácido diacetiltartárico, ácido dibenzoyltartárico, ácido mandélico, ácido málico, ácido láctico o los diversos ácidos alcanforsulfónicos ópticamente activos, como por ejemplo ácido β -alcanforsulfónico. Otros agentes de resolución adecuados para procedimientos de recristalización fraccionada incluyen formas estereoisoméricamente puras de α -metilbencilamina (por ejemplo, formas S y R, o formas diastereoméricamente puras), 2-fenilglicinol, norefedrina, efedrina, N-metilefedrina, ciclohexiletilamina, 1,2-diaminociclohexano y similares.

La resolución de mezclas racémicas puede también llevarse a cabo por elución en una columna cargada de un agente de resolución ópticamente activo (por ejemplo, diintrobenzoylifenilglicina). Un experto en la técnica puede determinar la composición adecuada del disolvente de elución.

Los compuestos de la invención incluyen también formas tautoméricas, como por ejemplo tautómeros ceto-enólicos.

Los compuestos de la invención pueden incluir también todos los isótopos de átomos que se dan en los intermedios o en los compuestos finales. Los isótopos incluyen aquellos átomos que tienen el mismo número atómico pero diferentes números másicos. Por ejemplo, isótopos de hidrógeno incluyen tritio y deuterio.

1/3

La frase "farmacéuticamente aceptable" se emplea en la presente memoria descriptiva para hacer referencia a aquellos compuestos, materiales, composiciones y/o formas de dosificación que son, dentro del alcance del juicio en el ámbito médico, adecuados para el uso en contacto con los tejidos de seres humanos y animales sin excesiva toxicidad, irritación, respuesta alérgica u otro problema o complicación, proporcional a una relación razonable beneficio/riesgo

La presente invención incluye también sales farmacéuticamente aceptables de los compuestos descritos en la presente memoria descriptiva. Tal y como se usa en la presente memoria descriptiva, "sales farmacéuticamente aceptables" se refiere a derivados de los compuestos descritos en los que el compuesto precursor se modifica convirtiendo un resto ácido o base existente en su forma de sal. Ejemplos de sales farmacéuticamente aceptables incluyen, pero no se limitan a, sales de ácido mineral u orgánico de restos básicos como por ejemplo aminas, sales alcalinas u orgánicas de restos ácidos como por ejemplo ácidos carboxílicos, y similares. Las sales farmacéuticamente aceptables de la presente invención incluyen las sales no tóxicas convencionales o las sales de amonio cuaternario del compuesto precursor formado, por ejemplo, a partir de ácidos inorgánicos u orgánicos no tóxicos. Las sales farmacéuticamente aceptables de la presente invención pueden sintetizarse a partir del compuesto precursor que contiene un resto básico o ácido por procedimientos químicos convencionales. Generalmente, tales sales pueden prepararse haciendo reaccionar las formas de ácido o base libre de estos compuestos con una cantidad estequiométrica de la base o ácido apropiado en agua o en un disolvente orgánico, o en una mezcla de los dos, generalmente, se prefieren medios no acuosos como éter, acetato de etilo, etanol, isopropanol o acetonitrilo. Se encuentran listas de sales adecuadas

1/14/05

en *Remington's Pharmaceutical Sciences*, 17^a ed , Mack Publishing Company, Easton, Pa , 1985, p 1418 y en *Journal of Pharmaceutical Science*, 66, 2 (1977), cada una de las cuales se incorpora en su totalidad como referencia en la presente memoria descriptiva

5 La presente invención incluye también profármacos de los compuestos descritos en la presente memoria descriptiva. Tal y como se usa en la presente memoria descriptiva, "profármacos" se refieren a cualesquiera vehículos unidos por enlace covalente que liberan el fármaco precursor activo cuando se administran a un sujeto mamífero. Los profármacos pueden prepararse por
10 modificación de grupos funcionales presentes en los compuestos de un modo tal que se escindan las modificaciones, en una manipulación rutinaria o *in vivo*, dando los compuestos precursores. Los profármacos incluyen compuestos en los que grupos hidroxilo, amino, sulfhidrilo o carboxilo estén unidos a cualquier grupo que, cuando se administren a un sujeto mamífero, se escindan para formar un
15 grupo hidroxilo, amino, sulfhidrilo o carboxilo libres respectivamente. Ejemplos de profármacos incluyen, pero no se limitan a derivados de tipo acetato, formiato y benzoato de grupos funcionales alcohol y amina en los compuestos de la invención. La preparación y uso de profármacos se discute en T. Higuchi y V. Stella, "Pro-drugs as Novel Delivery Systems," Vol. 14 de ACS Symposium
20 Series, y en *Bioreversible Carriers in Drug Design*, ed. Edward B. Roche, American Pharmaceutical Association and Pergamon Press, 1987, cada una de las cuales se incorpora en su totalidad como referencia en la presente memoria descriptiva.

15
16

Síntesis

Los compuestos de la invención, incluyendo sales, hidratos and solvatos de los mismos, pueden prepararse usando técnicas de síntesis orgánica conocidas y pueden sintetizarse según cualquiera de diversas rutas sintéticas posibles

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

15 La preparación de los compuestos de la invención puede requerir la protección y desprotección de diversos grupos químicos. Un experto en la técnica puede determinar fácilmente la necesidad de protección y desprotección, y la selección de grupos protectores apropiados. La química de grupos protectores puede encontrarse, por ejemplo, en T W Green y P G M Wuts, *Protective Groups in Organic Synthesis*, 3^a Ed, Wiley & Sons, Inc, New York (1999), la cual se
20 incorpora en su totalidad como referencia en la presente memoria descriptiva

Las reacciones pueden seguirse según cualquier procedimiento adecuado conocido en la técnica. Por ejemplo, la formación de producto puede seguirse por medios espectroscópicos, como por ejemplo espectroscopia de resonancia
25 magnética nuclear (por ejemplo, ^1H o ^{13}C), espectroscopía de infrarrojos,

1/18
1/17

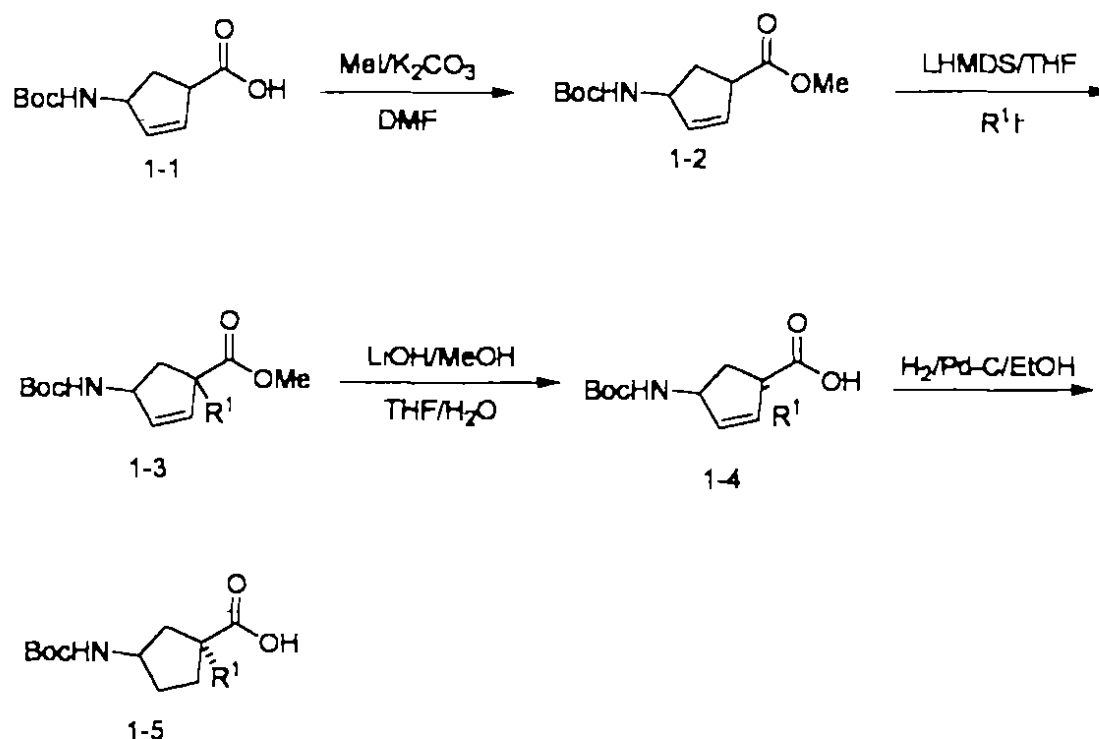
espectrofotometria (por ejemplo, UV-visible) o espectrometria de masas, o por cromatografía como por ejemplo cromatografía líquida de alta resolución (HPLC) o cromatografía en capa fina

En los Esquemas 1-6 a continuación se proporcionan ejemplos de rutas
5 sintéticas de compuestos de la invención, en los que los miembros constitutivos de las Formulas descritas están definidos en la presente memoria descriptiva

Los intermedios de las Fórmulas 1-5 pueden prepararse usando el
protocolo descrito en el Esquema 1. El ácido carboxílico 1-1 disponible en el
mercado puede convertirse en un éster como por ejemplo un éster metílico por
10 tratamiento con yodometano/carbonato de potasio en DMF. El éster 1-2 resultante
puede someterse a una alquilación con un haluro como por ejemplo un yoduro
(R¹I) usando una base como por ejemplo hexametildisilazida de litio (LHMDS)
proporcionando el producto alquilado 1-3 en forma de una mezcla de
diastereómeros cis y trans (relación 4:1). El diastereómero minoritario trans puede
15 retirarse por cristalización después de hidrólisis del éster a un ácido. El ácido
enantioméricamente puro resultante 1-4 se somete a una hidrogenación usando
un catalizador como por ejemplo Pd-C dando el ácido carboxílico saturado 1-5

1/27/05

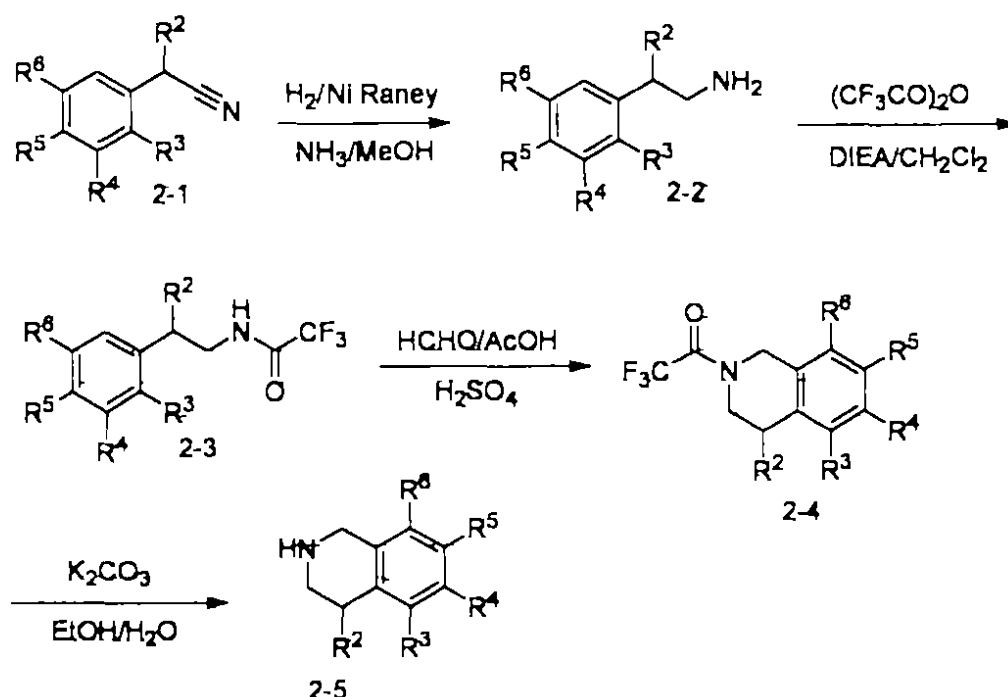
Esquema 1



Los intermedios de Fórmula 2-5 pueden prepararse usando los procedimientos recogidos en el Esquema 2. Después de la reducción del compuesto 2-1 disponible en el mercado (por ejemplo 4-trifluorometilfenilacetónitrilo) a una amina por hidrogenación usando un catalizador como por ejemplo Níquel Raney, la acilación de la amina con anhídrido trifluoroacético puede dar lugar a la amida 2-3. La amida resultante puede ser tratada con formaldehído en presencia de un ácido fuerte como por ejemplo ácido sulfúrico dando el derivado de tipo tetrahydroisoquinolina ciclada 2-4. La eliminación del grupo trifluoroacetilo por tratamiento con carbonato potásico en agua y etanol proporciona el intermedio 2-5.

1180, 19

Esquema 2



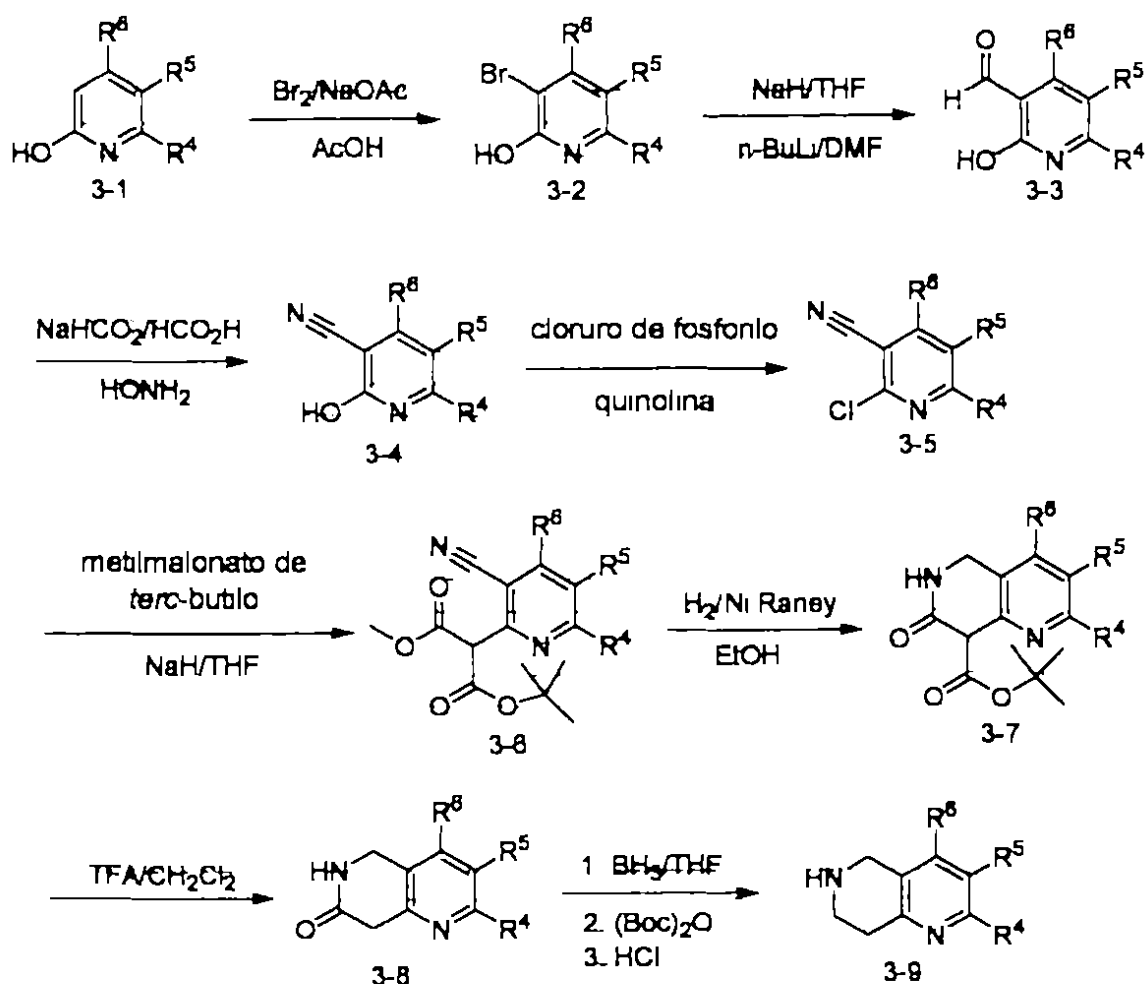
Los compuestos de la Fórmula 3-9 (por ejemplo, 5-aza-tetrahydroisoquinolina) pueden prepararse según el Esquema 3. El intermedio de

5 Fórmula 3-1 disponible en el mercado (por ejemplo, 5-trifluorometilpíridin-2-ol) puede bromarse por tratamiento con bromo en ácido acético formando los intermedios de Fórmula 3-2. La lituación de los intermedios de Fórmula 3-2 usando un alquilrito como por ejemplo *n*-butilrito o *tert*-butilrito seguida de inactivación con DMF puede dar lugar al aldehído 3-3. El aldehído puede convertirse en un

10 grupo ciano por tratamiento con hidroxilamina en presencia de formiato sódico/ácido fórmico proporcionando los intermedios 3-4. Después de la conversión del hidroxilo a un cloro (3-5), el desplazamiento del cloro con malonato de *tert*-butil metilo da el diéster 3-6. La hidrogenación en presencia de catalizador como por ejemplo Níquel Raney reduce el grupo ciano a una amina que se cicla

con el éster metílico formando una lactama. El tratamiento de la lactama con un ácido fuerte como por ejemplo TFA elimina el resto *tert*-butoxicarbonilo. La lactama resultante 3-8 se reduce a una amina usando borano, la cual se purifica a través de protección de la amina con Boc. La eliminación del Boc usando un ácido como por ejemplo HCl en dioxano proporciona el producto 3-9

Esquema 3

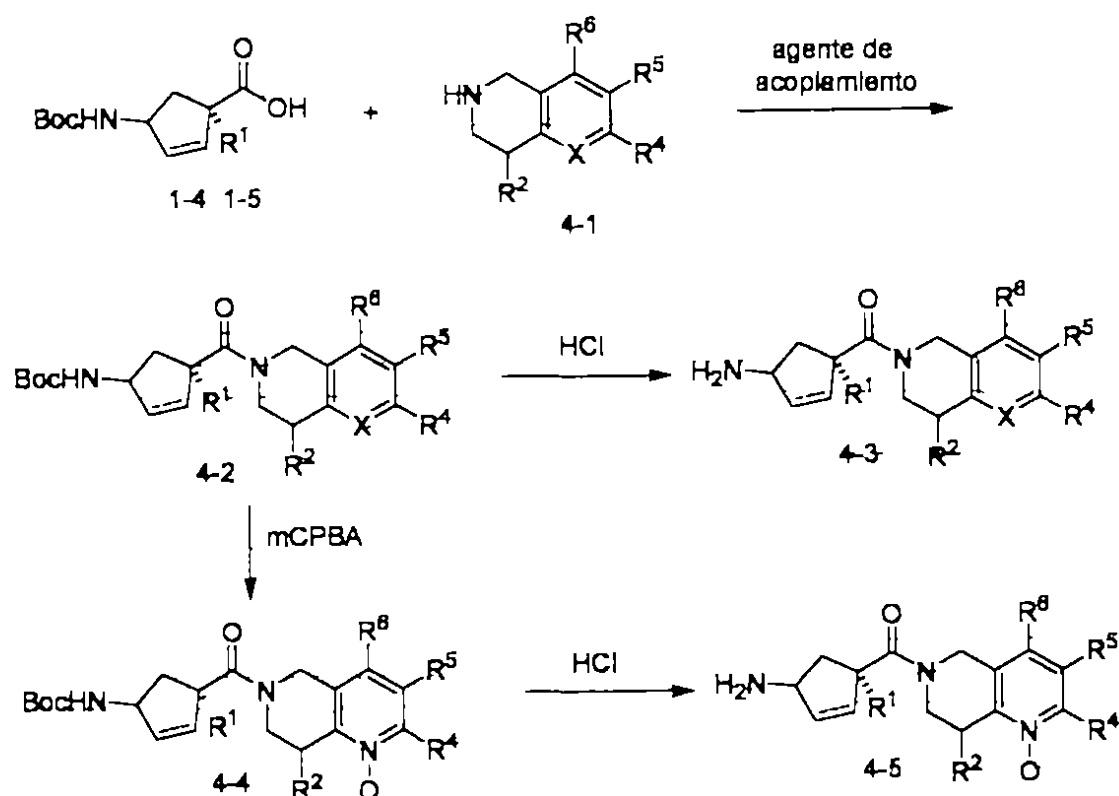


El intermedio de tipo ácido carboxílico de Fórmula 1-5 puede acoplarse con una amina de Fórmula 4-1 usando un agente convencional de formación de amidas como por ejemplo PyBrop o BOP. Cuando $\text{X}=\text{N}$, la amida resultante 4-2

121

puede oxidarse usando un oxidante como por ejemplo mCPBA proporcionando un N-óxido 4-4. La eliminación del grupo Boc de 4-2 y 4-4 usando un ácido como por ejemplo HCl en dioxano da lugar a las aminas libres 4-3 y 4-5 respectivamente.

Esquema 4



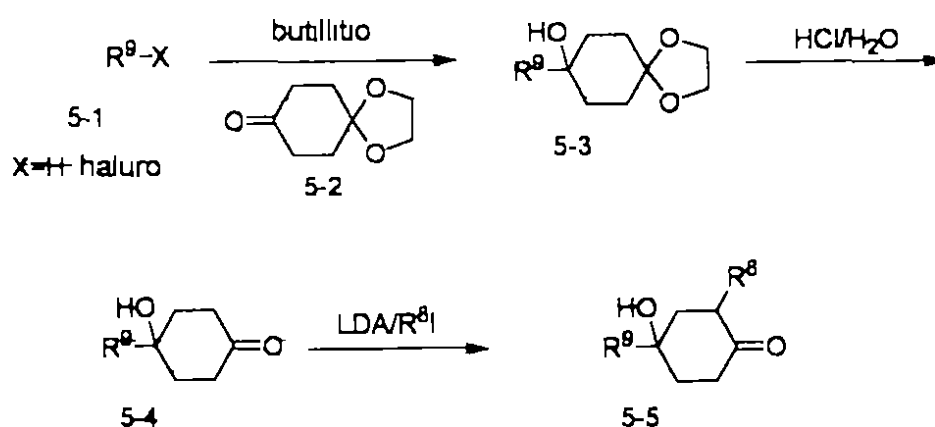
5

Los derivados de tipo ciclohexanona de Fórmula 5-5 pueden prepararse usando una secuencia descrita en el Esquema 5. Puede iniciarse un heterociclo (R⁶-X, en el que X es H o halo) por tratamiento con butililitio y el anión resultante puede inactivarse con un cetal monoetilénico de 1,4-ciclohexanona (5-2) dando el alcohol 5-3. El tratamiento de 5-3 con ácido acuoso como por ejemplo HCl en agua convierte el cetal a una cetona. La alquilación de la cetona resultante 5-4 por tratamiento con LDA seguido de inactivación con un haluro de alquilo como por ejemplo R⁶I da los derivados de tipo ciclohexanona de Fórmula 5-5. Pueden estar

presentes sustituyentes en el heterociclo antes de la litación o el heterociclo puede derivatizarse en etapas posteriores según procedimientos rutinarios, como por ejemplo reacciones adicionales de litación formando compuestos de la invención

5

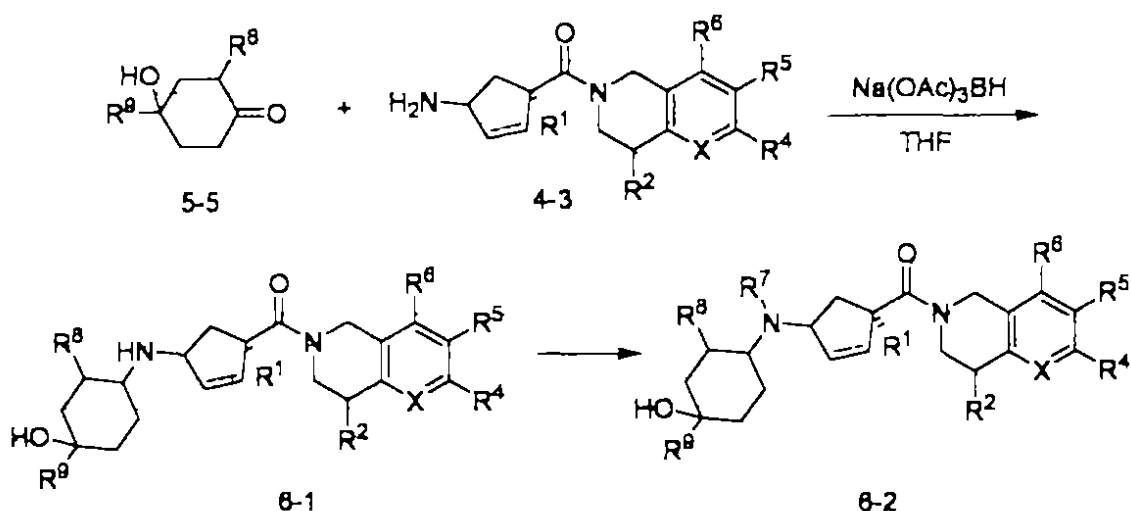
Esquema 5



Los compuestos de la invención pueden ensamblarse tal y como se muestra en el Esquema 6. La aminación reductora de una cetona de Fórmula 5-5 con una amina de Fórmula 4-3 usando un agente reductor como por ejemplo triacetoxiborohidruro de sodio produce compuestos de Fórmula 6-1. La amina de unión de 6-1 puede alquilarse, acilarse, protegerse opcionalmente y similares, según procedimientos rutinarios formando derivados de Fórmula 6-2.

172
123

Esquema 6



Procedimientos

En algunas realizaciones, los compuestos de la invención pueden modular la actividad de uno o más receptores de quimiocinas. El término "modular" hace referencia a una capacidad de aumentar o disminuir la actividad de un receptor. Según esto, los compuestos de la invención pueden usarse en procedimientos de modulación de un receptor de quimiocinas poniendo en contacto el receptor con uno cualquiera o más de los compuestos o composiciones descritos en la presente memoria descriptiva. En algunas realizaciones, los compuestos de la presente invención pueden actuar como inhibidores de receptores de quimiocinas. En realizaciones adicionales, los compuestos de la invención pueden usarse para modular la actividad de un receptor de quimiocinas en un individuo en necesidad de modulación del receptor administrando una cantidad moduladora de un compuesto de Fórmula I.

Los receptores de quimiocinas a los que los compuestos presentes se unen y/o modulan incluyen cualquier receptor de quimiocinas. En algunas

17B 12A

realizaciones, el receptor de quimiocinas pertenece a la familia CC de receptores de quimiocinas incluyendo, por ejemplo, CCR1, CCR2, CCR3, CCR4, CCR5, CCR6, CCR7, CCR8 y CCR10. En algunas realizaciones, el receptor de quimiocinas es CCR2.

5 Los compuestos de la invención pueden ser selectivos. Por "selectivo" se entiende que un compuesto se une a o inhibe un receptor de quimiocinas con una mayor afinidad o potencia respectivamente, comparado con al menos otro receptor de quimiocinas.

Los compuestos de la invención pueden ser inhibidores o ligandos selectivos de CCR2, lo que quiere decir que los compuestos de la invención pueden unirse a o inhibir CCR2 una mayor afinidad o potencia respectivamente, que para otro receptor de quimiocinas como por ejemplo al menos uno de CCR1, CCR3, CCR4, CCR5, CCR6, CCR7, CCR8 y CCR10. En algunas realizaciones, los compuestos de la invención tienen selectividad de unión o inhibición para CCR2 sobre CCR5. En algunas realizaciones, los compuestos de la invención tienen selectividad de unión o inhibición para CCR2 sobre CCR1. En algunas realizaciones, los compuestos de la invención tienen selectividad de unión o inhibición para CCR2 sobre cualquier otro CCR. La selectividad puede ser de al menos aproximadamente 10 veces, al menos aproximadamente 20 veces, al menos aproximadamente 50 veces, al menos aproximadamente 100 veces, al menos aproximadamente 200 veces, al menos aproximadamente 500 veces o al menos aproximadamente 1000 veces. La afinidad de unión y la potencia inhibidora pueden medirse según procedimientos rutinarios en la técnica, como por ejemplo según los ensayos proporcionados en la presente memoria descriptiva.

10

15

20

25

12A
125

La presente invención proporciona además procedimientos para tratar una enfermedad o trastorno asociada a un receptor de quimiocinas en un individuo (por ejemplo, un paciente) administrando al individuo en necesidad de tal tratamiento una cantidad o dosis terapéuticamente eficaz de un compuesto de la presente invención o una de sus composiciones farmacéuticas. Una enfermedad asociada a un receptor de quimiocinas puede incluir cualquier enfermedad, trastorno o afección que esté directa o indirectamente asociada a la expresión o actividad de la quimiocina o receptor de quimiocinas. Una enfermedad asociada a quimiocinas o a un receptor de quimiocinas puede incluir también cualquier enfermedad, trastorno o afección que pueda prevenirse, mejorar o curar modulando la actividad del receptor de quimiocinas.

Ejemplos de enfermedades, trastornos y afecciones asociadas a quimiocinas o a un receptor de quimiocinas incluyen inflamación y enfermedades inflamatorias, enfermedades metabólicas, trastornos inmunes y cáncer. En algunas realizaciones, la enfermedad asociada a un receptor de quimiocinas es una infección vírica como por ejemplo infección por VIH. Ejemplos de enfermedades inflamatorias incluyen enfermedades que tienen un componente inflamatorio como por ejemplo asma, rinitis alérgica estacional y crónica, sinusitis, conjuntivitis, degeneración macular relacionada con la edad, alergia a los alimentos, envenenamiento escombroides, psoriasis, urticaria, prurito, eccema, enfermedad inflamatoria del intestino, enfermedad trombotica, otitis media, cirrosis hepática, enfermedad cardíaca, enfermedad de Alzheimer, sepsis, restenosis, aterosclerosis, diabetes de tipo II, síndrome metabólico, esclerosis múltiple, enfermedad de Crohn, colitis ulcerosa, enfermedades pulmonares de hipersensibilidad, fibrosis pulmonar inducida por fármacos, enfermedad pulmonar

176
126

obstructiva crónica (COPD), artritis reumatoide, nefritis, colitis ulcerosa, dermatitis atópica, apoplejía, daño nervioso agudo, sarcoidosis, hepatitis, endometriosis, dolor neuropático, neumonitis por hipersensibilidad, neumonías eosinofílicas, hipersensibilidad de tipo retardado, enfermedad pulmonar intersticial (ILD) (por ejemplo, fibrosis pulmonar idiopática o ILD asociada a artritis reumatoide, lupus entematoso sistémico, espondilitis anquilosante, esclerosis sistémica, síndrome de Sjogren, polimiositis o dermatomiositis) y similares. Ejemplos de trastornos inmunes incluyen artritis reumatoide, artritis psoriásica, lupus entematoso sistémico, miastenia grave, diabetes de comienzo a edad temprana, glomerulonefritis, tiroiditis autoinmune, rechazo en un trasplante de órganos, incluyendo rechazo de aloinjerto y enfermedad de injerto frente a huésped. Ejemplos de cánceres incluyen cánceres como por ejemplo cáncer de mama, cáncer de ovarios, mieloma múltiple y similares que se caracterizan por infiltración de macrófagos (por ejemplo, macrófagos asociados a tumor, TAMs) en tumores o tejidos enfermos.

Tal y como se usa en la presente memoria descriptiva, el término "poner en contacto" se refiere a la aproximación de los restos indicados en un sistema *in vitro* o en un sistema *in vivo*. Por ejemplo, "poner en contacto" el receptor de quimiocinas con un compuesto de la invención incluye la administración de un compuesto de la presente invención a un individuo o paciente, como por ejemplo un ser humano, que tiene un receptor de quimiocinas, así como, por ejemplo, introducir un compuesto de la invención en una muestra que contiene una preparación celular o purificada que contiene el receptor de quimiocinas.

Tal y como se usa en la presente memoria descriptiva, el término "individuo" o "paciente", usado indistintamente, se refiere a cualquier animal, incluyendo

176
122

mamíferos, preferiblemente ratones, ratas, otros roedores, conejos, perros, gatos, cerdos, ganado vacuno, ovejas, caballos o primates, y de la forma más preferible, seres humanos

Tal y como se usa en la presente memoria descriptiva, la frase "cantidad terapéuticamente eficaz" se refiere a la cantidad de compuesto activo o agente farmacéutico que provoca una respuesta biológica o médica considerada como significativa en un tejido, sistema, animal, individuo o ser humano por un investigador, veterinario, médico u otro clínico, que incluye uno o más de los siguientes

10 (1) previniendo la enfermedad, por ejemplo, previniendo una enfermedad, afección o trastorno en un individuo que puede estar predispuesto a la enfermedad, afección o trastorno pero que todavía no experimenta o desarrolla la patología o sintomatología de la enfermedad (ejemplos no limitantes son prevenir enfermedades pulmonares de hipersensibilidad, fibrosis pulmonar inducida por fármacos, enfermedad pulmonar obstructiva crónica (COPD), enfermedad de

15 injerto frente a huésped y/o rechazo de aloinjerto después de trasplante, infección viral, resistencia a insulina, aterosclerosis, o previniendo reacciones alérgicas como por ejemplo dermatitis atópica, hipersensibilidad de tipo retardada o rinitis alérgica estacional o crónica),

20 (2) inhibiendo la enfermedad y su progresión, por ejemplo, inhibiendo una enfermedad, afección o trastorno en un individuo que está experimentando o desarrollando la patología o sintomatología de la enfermedad, afección o trastorno (es decir, deteniendo un desarrollo adicional de la patología y/o sintomatología) como por ejemplo inhibiendo la respuesta inflamatoria o autoinmune en

25 enfermedades pulmonares de hipersensibilidad, fibrosis pulmonar inducida por

177
1

fármacos, enfermedad pulmonar obstructiva crónica (COPD), artritis reumatoide, lupus o psoriasis, o inhibiendo el avance de placas ateroscleróticas, enfermedad de Alzheimer, degeneración macular o el avance de resistencia a insulina hasta un estado de diabetes, o inhibiendo crecimiento tumoral o estabilizando la carga vírica en el caso de una infección vírica, y

(3) atenuando la enfermedad, por ejemplo, atenuando una enfermedad, afección o trastorno en un individuo que está experimentando o desarrollando la patología o sintomatología de la enfermedad, afección o trastorno (es decir, invirtiendo el desarrollo de la patología y/o sintomatología), como por ejemplo disminuyendo la respuesta autoinmune en enfermedades pulmonares de hipersensibilidad, fibrosis pulmonar inducida por fármacos, enfermedad pulmonar obstructiva crónica (COPD), artritis reumatoide, lupus o psoriasis, o disminuyendo el tamaño de un tumor asociado a cáncer o disminuyendo la carga vírica en el caso de una infección vírica

Pueden usarse uno o más agentes farmacéuticos adicionales tal y como por ejemplo, agentes antivíricos, anticuerpos, agentes antiinflamatorios, secretagogos y sensibilizadores de insulina, agentes moduladores de lípidos séricos y vehículos de lípidos, y/o inmunosupresores, junto con los compuestos de la presente invención para tratamiento de enfermedades, trastornos y afecciones asociados al receptor de quimiocinas. Los agentes pueden combinarse con los compuestos presentes en una forma de dosificación única o continua, o los agentes pueden administrarse de forma simultánea o secuencial como formas de dosificación por separado

128
129

Los agentes antiviricos adecuados contemplados para usar en combinación con los compuestos de la presente invencion pueden comprender inhibidores de la transcriptasa inversa nucleosídicos y nucleotídicos (NRTI), inhibidores de la transcriptasa inversa no nucleosídicos (NNRTI), inhibidores de
5 proteasas, inhibidores de entrada, inhibidores de fusión, inhibidores de maduración y otros fármacos antivíricos

Ejemplos adecuados de NRTI incluyen zidovudina (AZT), didanosina (ddI), zalcitabina (ddC), stavudina (d4T), lamivudina (3TC), abacavir (1592U89), adefovir dipivoxil [bis(POM)-PMEA], lobucavir (BMS-180194), BCH-10652,
10 emtricitabina [(-)-FTC], beta-L-FD4 (denominado también beta-L-D4C y llamado beta-L-2', 3'-dicleoxi-5-fluoro-citideno), DAPD, ((-)-beta-D-2,6 -diamino-purindioxolano), y lodenosina (FddA)

NNRTI típicos adecuados incluyen nevirapina (BI-RG-587), delaviradina (BHAP, U-90152), efavirenz (DMP-266), PNU-142721, AG-1549, MKC-442 (1-
15 (etoxi-metil)-5-(1-metiletil)-6-(fenilmetil)-(2,4(1H,3H)-pirimidindiona), y (+)-calanolida A (NSC-675451) y B

Inhibidores de proteasa típicos adecuados incluyen saquinavir (Ro 31-8959), ritonavir (ABT-538), indinavir (MK-639), nelfinavir (AG-1343), amprenavir (141W94), lasinavir (BMS-234475), DMP-450, BMS-2322623, ABT-378, y AG-1
20 549

Otros agentes antivíricos incluyen hidroxiurea, ribavirin, IL-2, IL-12, pentafusida, enfuvirtida, C-34, la ciclotnazadisulfonamida CADA, PA-457 y el Proyecto Yissum nº 11607

En algunas realizaciones, agentes antiinflamatorios o analgésicos
25 contemplados para usar junto con los compuestos de la presente invención

179
130

pueden comprender, por ejemplo, un agonista opiáceo, un inhibidor de lipoxigenasa como por ejemplo un inhibidor de 5-lipoxigenasa, un inhibidor de ciclooxigenasa como por ejemplo un inhibidor de ciclooxigenasa-2, un inhibidor de interleuquina como por ejemplo un inhibidor de interleuquina-1, un inhibidor de TNF como por ejemplo infliximab, etanercept o adalimumab, un antagonista de NNMA, un inhibidor de óxido nítrico o un inhibidor de la síntesis de óxido nítrico, un agente antiinflamatorio no esteroideo o un agente antiinflamatorio supresor de citoquinas tal y como por ejemplo acetaminofeno, aspirina, codeína, fentanilo, ibuprofeno, indometacina, catodolac, morfina, naproxen, fenacetina, piroxicam, un analgésico esteroideo, sufentanil, sunlindac, tenidap y similares. De forma similar, los presentes compuestos pueden administrarse con un agente para la disminución del dolor; un potenciador como por ejemplo cafeína, un antagonista H2, simeticona, hidróxido de aluminio o magnesio, un descongestivo como por ejemplo fenilefrina, fenilpropanolamina, pseudoefedrina, oximetazolina, epinefrina, nafazolina, xilometazolina, propilhexedrina o levo-desoxiedrina, un antitusivo como por ejemplo codeína, hidrocodona, caramifeno, carbetapentano o dextrometorfán, un diurético, y un antihistamínico sedante o no sedante.

En algunas realizaciones, los agentes farmacéuticos contemplados para usar junto con los compuestos de la presente invención pueden comprender pero no se limitan a (a) antagonistas de VLA-4 como por ejemplo aquellos descritos en los documentos US 5,510,332, W095/15973, W096/01644, W096/06108, W096/20216, W096/229661, W096/31206, W096/4078, W097/030941, W097/022897, WO 98/426567, W098/53814, W098/53817, W098/538185, W098/54207, y W098/58902, (b) esteroides como por ejemplo beclometasona, metilprednisolona, betametasona, prednisona, dexametasona e hidrocortisona, (c)

13b
13

inmunosupresores como por ejemplo ciclosporina, tacrolimus, rapamicina y otros inmunosupresores de tipo FK506, (d) antihistaminicos (antagonistas de histamina H1) como por ejemplo bromofeniramina, clorfeniramina, dexclorfeniramina, triprolidina, clemastina, difenhidramina, difenilpiralina, tripeleminamina, hidroxizina, metildilazina, prometazina, trimetoprimazina, azatadina, ciproheptadina, antazolina, feniramina pinlamina, astemizol, terfenadina, loratadina, cetirizina, fexofenadina, desearboetoxiloratadina y similares, (e) antiasmáticos no esteroideos como por ejemplo terbutalina, metaproterenol, fenoterol, isoetamina, albuterol, bitolterol, pirbuterol, teofilina, cromolín sódico, atropina, bromuro de ipratropio, antagonistas de leucotrenos (por ejemplo, zafirlukast, montelukast, pranlukast, iralukast, pobelukast, SKB-106 203), inhibidores de la biosíntesis de leucotrenos (e.g., zileutón, BAY-1005), (f) agentes antiinflamatorios no esteroideos (NSAID) como por ejemplo derivados del ácido propiónico (por ejemplo, alminoprofeno, benoxaprofeno, ácido buclórico, carprofeno, fenobufeno, fenoprofeno, fluprofeno, flurbiprofeno, ibuprofeno, indoprofeno, cetoprofeno, miroprofeno, naproxeno, oxaprozin, piroprofeno, pranoprofeno, suprofen, ácido tiaprofénico y toxaprofen), derivados del ácido acético (por ejemplo, indometacina, acetmetacina, alclofenac, clidanac, diclofenac, fenclofenac, ácido fenclóxico, fentiazac, furofenac, ibufenac, isoxepac, oxpinac, sulindac, tiopinac, tolmetin, zidometacin y zomepirac), derivados del ácido fenámico (ácido flufenámico, ácido meclofenámico, ácido mefenámico, ácido niflúmico y ácido tolfenámico, derivados del ácido bifenilcarboxílico (diflunisal y flufenisal), oxicams (isoxicams, piroxicam, sudoxicam y tenoxicam), salicilatos (ácido acetilsalicílico, sulfasalazina) y pirazolonas (apazona, benzpipenilón, feprazona, mofebutazona, oxifenbutazona, fenilbutazona), (g) inhibidores de ciclooxigenasa-2 ((OX-2), (h) inhibidores de

131
132

fosfodiesterasa tipo IV (PDE-IV), (i) otros antagonistas de los receptores de quimiocinas, especialmente CXCR-4, CCR1, CCR2, CCR3 y CCR5, (j) agentes que disminuyen el colesterol por ejemplo inhibidores de la HMG-CoA reductasa (lovastatina, simvastatina y pravastatina, fluvastatina, atorvastatina y otras
5 estatinas), secuestrantes (colestiramina y colestipol), ácido nicotínico, derivados del ácido fenofibrato (gemfibrozil, clofibrato, fenofibrato y benzaifibrato), y probucol, (k) agentes biológicos antiinflamatorios como por ejemplo terapias anti-TNF, receptor anti-IL-1, anticuerpos CTLA-4lg, anti-CD20 y anti-VLA4, (l) agentes anti-diabéticos como por ejemplo insulina, sulfonilureas, biguanidas (metformina),
10 inhibidores de la U-glucosidasa (acarbose) y olistazonas (troglitazona y pioglitazona), (m) preparaciones de interferón beta (interferón beta-lo, interferón beta-1 P), (n) otros compuestos como por ejemplo ácidos aminosalicílicos, antimetabolitos como por ejemplo azatioprina y 6-mercaptopurina, y agentes quimioterapéuticos citotóxicos contra el cáncer. La relación en peso del
15 compuesto de la presente invención al segundo ingrediente activo puede variar y dependerá de la dosis eficaz de cada ingrediente.

Por ejemplo, puede usarse un antagonista de CCR2 junto con un agente farmacéutico antiinflamatorio en el tratamiento de inflamación, enfermedad metabólica, enfermedad autoinmune, cáncer o infección vírica para potenciar la
20 respuesta al tratamiento cuando se compara con la respuesta al agente terapéutico solo, sin exacerbación de sus efectos tóxicos. Son resultados deseables los efectos aditivos o sinérgicos cuando se combinan un antagonista de CCR2 de la presente invención con un agente adicional.

25 *Formulaciones farmacéuticas y formas de dosificación*

133

Cuando se emplean como fármacos, los compuestos de Fórmula I pueden ser administrados en forma de composiciones farmacéuticas. Estas composiciones pueden prepararse de un modo bien conocido en la técnica farmacéutica, y pueden administrarse a través de una sene de rutas dependiendo de si se desea el tratamiento local o sistémico y del área que se va a tratar. La administración puede ser tópica (incluyendo oftálmica y a membranas mucosas, incluyendo administración intranasal, vaginal y rectal), pulmonar (por ejemplo, por inhalación o insuflación de polvos o aerosoles, incluyendo por nebulizador; intratraqueal, intranasal, epidérmica y transdérmica), oral o parenteral. La administración parenteral incluye intravenosa, intraarterial, subcutánea, intrapentoneal, intramuscular o por inyección o infusión, o intracraneal, por ejemplo, administración intratecal o intraventricular. La administración parenteral puede ser en forma de una única dosis en bolo, o puede ser, por ejemplo, mediante una bomba de perfusión continua. Las composiciones y formulaciones farmacéuticas para administración tópica pueden incluir parches transdérmicos, pomadas, lociones, cremas, geles, gotas, supositorios, pulverizaciones, líquidos y polvos. Vehículos farmacéuticos convencionales, bases acuosas, en polvo u oleosas, espesantes y similares pueden resultar necesarios o deseables. Preservativos, guantes recubiertos y similares pueden resultar también útiles.

Esta invención incluye también composiciones farmacéuticas que contienen como ingrediente activo uno o más de los compuestos de Fórmula I anterior junto con uno o más vehículos farmacéuticamente aceptables. A la hora de elaborar las composiciones de la invención, el ingrediente activo se mezcla típicamente con un excipiente, se diluye con un excipiente o se encierra dentro de un vehículo tal en forma de, por ejemplo, una cápsula, una bolsita, papel u otro

173A
13A

tipo de envase. Cuando el excipiente sirve como diluyente, puede ser un material sólido, semisólido o líquido, el cual actúa como un vehículo, excipiente o medio para el ingrediente activo. De esta forma, las composiciones pueden estar en forma de comprimidos, píldoras, polvos, grageas, bolsitas, sellos, elixires, suspensiones, emulsiones, soluciones, jarabes, aerosoles (como un sólido o en un medio líquido), pomadas que contienen, por ejemplo, hasta un 10% en peso del compuesto activo, cápsulas duras y blandas de gelatina, supositorios, soluciones estériles inyectables y polvos estériles envasados.

A la hora de preparar una formulación, el compuesto activo puede molerse para proporcionar el tamaño de partícula apropiado antes de combinarlo con el resto de ingredientes. Si el compuesto activo es sustancialmente insoluble, puede molerse hasta un tamaño de partícula de menos de malla 200. Si el compuesto activo es sustancialmente soluble en agua, el tamaño de partícula puede ajustarse por molienda para proporcionar una distribución sustancialmente uniforme en la formulación, por ejemplo aproximadamente malla 40.

Algunos ejemplos de excipientes adecuados incluyen lactosa, dextrosa, sacarosa, sorbitol, manitol, almidones, goma arábiga, fosfato cálcico, alginatos, tragacanto, gelatina, silicato cálcico, celulosa microcristalina, polivinilpirrolidona, celulosa, agua, jarabe y metilcelulosa. Las formulaciones pueden incluir adicionalmente agentes lubricantes como por ejemplo talco, estearato de magnesio y aceite mineral, agentes humectantes, agentes emulsionantes y de suspensión, agentes conservantes como por ejemplo metil- y propilhidroxibenzoatos, agentes edulcorantes, y agentes aromatizantes. Las composiciones de la invención pueden formularse de forma que proporcionen una

(3A)
135

liberación rápida, sostenida o prolongada del ingrediente activo después de la administración al paciente empleando procedimientos conocidos en la técnica

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

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

En algunas realizaciones, los compuestos o composiciones de la invención contienen de aproximadamente 50 a aproximadamente 500 mg del ingrediente activo. Un experto en la técnica apreciará que esto abarca compuestos o composiciones que contienen de aproximadamente 50 a aproximadamente 75, de aproximadamente 75 a aproximadamente 100, de aproximadamente 100 a

135
36

aproximadamente 125, de aproximadamente 125 a aproximadamente 150, de
aproximadamente 150 a aproximadamente 175, de aproximadamente 175 a
aproximadamente 200, de aproximadamente 200 a aproximadamente 225, de
aproximadamente 225 a aproximadamente 250, de aproximadamente 250 a
5 aproximadamente 275, de aproximadamente 275 a aproximadamente 300, de
aproximadamente 300 a aproximadamente 325, de aproximadamente 325 a
aproximadamente 350, de aproximadamente 350 a aproximadamente 375, de
aproximadamente 375 a aproximadamente 400, de aproximadamente 400 a
aproximadamente 425, de aproximadamente 425 a aproximadamente 450, de
10 aproximadamente 450 a aproximadamente 475, o de aproximadamente 475 a
aproximadamente 500 mg del ingrediente activo

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

El compuesto activo puede ser eficaz sobre un amplio intervalo de
dosificaciones y se administra generalmente en una cantidad farmacéuticamente
25 eficaz. Se entenderá, sin embargo, que la cantidad del compuesto realmente

13/6/05

administrado será habitualmente determinada por un medico, segun las circunstancias relevantes, incluyendo la afección que se va a tratar, la ruta de administración elegida, el compuesto real administrado, la edad, peso y respuesta del paciente individual la gravedad de los sintomas del paciente y similares

5 Para preparar composiciones sólidas como por ejemplo comprimidos, el ingrediente activo principal se mezcla con un excipiente farmacéutico para formar una composición de preformulación sólida que contiene una mezcla homogénea de un compuesto de la presente invención. Cuando se hace referencia a estas composiciones de preformulación como homogéneas, el ingrediente activo está

10 típicamente disperso de forma uniforme por toda la composición de forma que la composición puede subdividirse fácilmente en formas de dosificación unitarias igualmente eficaces como por ejemplo comprimidos, píldoras y cápsulas. Esta preformulación sólida se subdivide entonces en formas de dosificación unitarias del tipo descrito anteriormente conteniendo de, por ejemplo, 0,1 a

15 aproximadamente 1000 mg del ingrediente activo de la presente invención.

Los comprimidos o píldoras de la presente invención pueden estar recubiertos o compuestos de otro modo para proporcionar una forma de dosificación que proporcione la ventaja de la acción prolongada. Por ejemplo, el comprimido o píldora puede comprender un componente de dosificación interno y

20 uno externo, siendo el último en forma de envuelta sobre el primero. Los dos componentes pueden estar separados por una capa entérica que sirve para resistir la disgregación en el estómago y permite al componente interno atravesar intacto el duodeno o ser retardado en la liberación. Pueden usarse una serie de materiales para tales capas o recubrimientos entéricos, incluyendo tales

13/7
138

materiales una sene de ácidos poliméricos y mezclas de ácidos poliméricos con materiales tales como por ejemplo goma laca, alcohol cetílico y celulosa acetato

Las formas liquidas en las que los compuestos y composiciones de la presente invención pueden incorporarse para administracion por vía oral o por inyección incluyen soluciones acuosas, jarabes adecuadamente aromatizados, suspensiones acuosas u oleosas y emulsiones aromatizadas con aceites comestible como por ejemplo aceite de semilla del algodón, aceite de sésamo, aceite de coco o aceite de cacahuete, así como elixires y vehiculos farmacéuticos similares

Las composiciones para inhalación o insuflamiento incluyen soluciones y suspensions en disolventes acuosos u orgánicos farmacéuticamente aceptables, o mezclas de los mismos, y polvos. Las composiciones liquidas o solidas pueden contener excipientes farmacéuticamente aceptables tal y como se describe anteriormente. En algunas realizaciones, las composiciones se administran por la ruta oral o respiratona nasal para efecto local o sistémico. Las composiciones pueden ser nebulizadas mediante el uso de gases inertes. Las soluciones nebulizadas pueden respirarse directamente del dispositivo nebulizador o el dispositivo nebulizador puede estar unido a una cubierta protectora de máscara facial, o a una máquina de respiración por presión positiva intermitente. Las composiciones en solución, suspension o en polvo pueden administrarse por vía oral o nasal a partir de dispositivos que liberan la formulación de un modo apropiado

La cantidad de compuesto o composición administrada al paciente varará dependiendo de lo que se está administrando, el propósito de la administración, como por ejemplo profilaxis o terapia, el estado del paciente, el modo de

136
139

administración y similares. En aplicaciones terapéuticas, las composiciones pueden administrarse a un paciente que ya padece una enfermedad en una cantidad suficiente para curar o al menos detener parcialmente los síntomas de la enfermedad y sus complicaciones. Las dosis eficaces dependerán de la afección

5 patológica que se está tratando así como del juicio del médico que atiende dependiendo de factores como por ejemplo la gravedad de la enfermedad, la edad, peso y condición general del paciente y similares.

Las composiciones administradas al paciente pueden ser en forma de composiciones farmacéuticas descritas anteriormente. Estas composiciones

10 pueden esterilizarse por técnicas de esterilización convencionales o pueden filtrarse mediante filtros estériles. Las soluciones acuosas pueden ser envasadas para usar tal cuales, o liofilizadas, combinándose la preparación liofilizada con un vehículo acuoso estéril antes de la administración. El pH de las preparaciones del compuesto se situará típicamente entre 3 y 11, más preferiblemente entre 5 y 9 y

15 de la forma más preferible entre 7 y 8. Se entenderá que el uso de ciertos de los excipientes, vehículos o estabilizantes anteriores dará lugar a la formación de sales farmacéuticas.

La dosificación terapéutica de los compuestos de la presente invención puede variar según, por ejemplo, el uso particular para el que se destina el

20 tratamiento, el modo de administración del compuesto, la salud y condición del paciente y el juicio del médico que prescribe. La proporción o concentración de un compuesto de la invención en una composición farmacéutica puede variar dependiendo de un número de factores incluyendo dosificación, características químicas (por ejemplo, hidrofobicidad) y la ruta de administración. Por ejemplo,

25 los compuestos de la invención pueden proporcionarse en una solución tampón

139
40

fisiológica acuosa que contiene aproximadamente un 0,1 a aproximadamente un 10% peso/volumen del compuesto para administración parenteral. Algunos intervalos típicos de dosis van de aproximadamente 1 mg/kg a aproximadamente 1 g/kg de peso corporal por día. En algunas realizaciones, el intervalo de dosis va de aproximadamente 0,01 mg/kg a aproximadamente 100 mg/kg de peso corporal por día. La dosificación es probable que dependa de variables tales como el tipo y alcance del avance de la enfermedad o trastorno, el estado de salud general del paciente en particular, la eficacia biológica relativa del compuesto seleccionado, la formulación del excipiente y su ruta de administración. Las dosis eficaces pueden extrapolarse a partir de curvas dosis-respuesta derivadas de sistemas de ensayo *in vitro* o en modelos animales.

Los compuestos de la invención pueden también formularse junto con uno o más ingredientes activos adicionales que pueden incluir cualquier agente farmacéutico como por ejemplo anticuerpos, supresores inmunes, agentes antiinflamatorios, quimioterapéuticos, agentes que disminuyen los niveles de lípidos, agentes que elevan los niveles de HDL, secretagogos o sensibilizadores de insulina, fármacos usados para el tratamiento de artritis reumatoide y similares.

Régimen de tratamiento para artritis reumatoide (AR)

Los pacientes con artritis reumatoide (AR), tratados de forma agresiva con agentes modificadores de la enfermedad (metotrexato, antimaláricos, oro, penicilamina, sulfasalazina, dapsona, leflunamida o biológicos), pueden alcanzar grados variables de control de la enfermedad, incluyendo remisiones completas. Estas respuestas clínicas están asociadas a una mejora en las puntuaciones estandarizadas de actividad de la enfermedad, de forma específica los criterios

146
41

ACR que incluyen dolor, función, número de articulaciones sensibles, número de articulaciones inflamadas, valoración global del paciente, valoración global del médico, medidas en laboratorio de inflamación (CRP y ESR) y valoración radiológica de daño estructural en la articulación. Los fármacos actuales que modifican la enfermedad (DMARD) requieren una administración continuada para mantener un beneficio óptimo. La dosificación crónica de estos agentes está asociada a una toxicidad significativa y a un compromiso de la defensa del huésped. Adicionalmente, los pacientes se vuelven a menudo refractarios a una terapia en particular y requieren un régimen alternativo. Por estas razones, sería un avance clínicamente importante una terapia novedosa eficaz que permita la retirada de DMARD convencionales.

Los pacientes con una respuesta significativa a terapias con anti-TNF (infliximab, etanercept, adalimumab), terapia con anti-IL-1 (kinaret) u otros fármacos antreumáticos que modifican la enfermedad (DMARD) que incluyen pero no limitados a metotrexato, ciclospoina, sales de oro, antimaláricos, penicilamina o leflunamida, quienes han alcanzado remisión clínica de la enfermedad, pueden ser tratados con una sustancia que inhiba la expresión y/o actividad de CCR2 incluyendo, por ejemplo, ácidos nucleicos (por ejemplo, moléculas de ARN de interferencia de pequeño tamaño o antisentido), proteínas (por ejemplo, anticuerpos anti-CCR2), inhibidores de molécula pequeña (por ejemplo, los compuestos descritos en la presente memoria descriptiva y otros inhibidores de receptores de quimiocinas conocidos en la técnica).

En algunas realizaciones, la sustancia que inhibe la expresión y/o actividad de CCR2 es un inhibidor de CCR2 de molécula pequeña (o antagonista). El antagonista de CCR2 puede administrarse en dosis por vía oral q d o b i d a un

14/12

dosis que no exceda de aproximadamente 500 mg al día. A los pacientes se les puede retirar o disminuir la dosificación de su terapia actual y se les mantendría en tratamiento con el antagonista de CCR2. Puede llevarse a cabo un tratamiento de pacientes tratados con una combinación de antagonista de CCR2 y su terapia actual durante, por ejemplo, aproximadamente uno a aproximadamente dos días, antes de interrumpir o reducir la dosis de DMARD y continuar con el antagonista de CCR2.

Son numerosas las ventajas de sustituir DMARD tradicionales con antagonistas de CCR2. Los DMARD tradicionales tienen graves efectos secundarios que limitan la dosis acumulada, siendo el más común de todos el daño al hígado, así como acciones inmunosupresoras. Se espera que el antagonismo de CCR2 tenga un perfil de seguridad a largo plazo y que no tendrá inconvenientes inmunosupresores similares asociados a DMARD tradicionales. Adicionalmente, la semivida de los agentes biológicos es típicamente de días o semanas, lo que resulta un problema cuando se trata de reacciones adversas. La semivida de un antagonista de CCR2 biodisponible por vía oral se espera que sea del orden de horas, con lo que el riesgo de una exposición continuada al fármaco después de un problema adverso es muy escaso cuando se compara con agentes biológicos. También, los agentes biológicos actuales (infliximab, etanercept, adalimumab, kinaret) son administrados típicamente por vía i.v. o s.c., requiriendo la administración por parte del doctor o la autoinyección del paciente. Esto conduce a la posibilidad de una reacción a la infusión o de reacciones en el sitio de inyección. Estos resultan evitables usando un antagonista de CCR2 administrado por vía oral.

142
143*Régimen de tratamiento contra la diabetes y resistencia a insulina*

La diabetes tipo 2 es una de las principales causas de enfermedad y mortalidad en las sociedades occidentales. En la gran mayoría de los pacientes, la enfermedad se caracteriza por disfunción de células beta pancreáticas acompañada de resistencia a insulina en el hígado y en los tejidos periféricos. En base a los mecanismos primarios que están asociados a la enfermedad, hay disponibles dos clases generales de terapias orales para tratar diabetes tipo 2: secretagogos de insulina (sulfonilureas como por ejemplo gliburida) y sensibilizadores a insulina (metformina y tiazolidindionas como por ejemplo rosiglitazona). Se ha visto que la terapia de combinación que trata ambos mecanismos controla los defectos metabólicos de esta enfermedad y en muchos casos puede mostrarse que remite la necesidad de administración de insulina exógena. Sin embargo, con el tiempo, la Resistencia a la insulina a menudo progresa, conduciendo a la necesidad de suplementación adicional de insulina. Además, se ha demostrado que un estado prediabético, al que se hace referencia como síndrome metabólico, se caracteriza por una tolerancia a glucosa alterada, particularmente asociada a obesidad. La mayoría de los pacientes que desarrollan diabetes tipo 2 comienzan desarrollando resistencia a insulina, dándose hiperglucemia cuando estos pacientes no pueden mantener por más tiempo el grado de hipoinsulinemia necesario para prevenir la pérdida de homeostasis de glucosa. El inicio del componente de resistencia a insulina es altamente predictivo del comienzo de enfermedad y está asociado con un aumento en el riesgo de desarrollar diabetes tipo 2, hipertensión y enfermedad cardíaca coronaria.

Una de las correlaciones más fuertes de tolerancia a glucosa alterada y de la progresión a partir de un estado resistente a insulina a diabetes tipo 2 es la

143
144

presencia de obesidad central. La mayoría de los pacientes con diabetes tipo 2 son obesos y la obesidad en sí misma está asociada a resistencia a insulina. Queda claro que la adiposidad central es un factor de riesgo importante para el desarrollo de resistencia a insulina que conduce a la diabetes tipo 2, sugiriendo que las señales de grasa en vísceras contribuye al desarrollo de resistencia a insulina y al avance hacia la enfermedad. Además de los factores proteicos secretados, la obesidad induce una respuesta inflamatoria celular en la que los macrófagos derivados de médula espinal se acumulan en depósitos adiposos, transformándose en macrófagos de tejido adiposo. Los macrófagos de tejido adiposo se acumulan en tejido adiposo en proporción a medidas de adiposidad. Los macrófagos infiltrados en tejidos son una fuente de muchas de las citoquinas inflamatorias que se ha demostrado que inducen resistencia a insulina en adipocitos.

El tejido adiposo produce MCP-1 guardando proporción con la adiposidad, sugiriendo que su actividad por señalización a través de CCR2 también puede desempeñar un papel importante en la acumulación de macrófagos en tejido adiposo. No se sabe si la interacción MCP-1/CCR2 es directamente responsable del reclutamiento de monocitos en tejido adiposo, de si un reclutamiento reducido de macrófagos en tejido adiposo en humanos conducirá directamente a la producción reducida de moléculas proinflamatorias y si la producción de moléculas proinflamatorias está directamente relacionada con la resistencia a insulina.

Los pacientes que demuestran resistencia a insulina, tanto prediabética (normoglicémica) como diabética (hiperglicémica), podrían ser tratados con una sustancia que inhiba la expresión y/o actividad de CCR2 incluyendo, por ejemplo,

164
145

ácidos nucleicos (por ejemplo, moléculas de ARN de interferencia de pequeño tamaño o antisentido), proteínas (por ejemplo, anticuerpos anti-CCR2), inhibidores de molécula pequeña (por ejemplo, los compuestos descritos en la presente memoria descriptiva y otros inhibidores de receptores de quimiocinas conocidos en la técnica) En algunas realizaciones, la sustancia que inhibe la expresión y/o actividad de CCR2 es un inhibidor de CCR2 de molécula pequeña (o antagonista) El antagonista de CCR2 puede administrarse en dosis por vía oral q d o b i d a un dosis que no exceda de aproximadamente 500 mg al día A los pacientes se les puede retrar o reducir la dosificación de su terapia actual y se les mantendria en tratamiento con el antagonista de CCR2 Puede usarse de forma alternativa un tratamiento con antagonista de CCR2 para suplementar su terapia actual con el fin de mejorar su eficacia o de prevenir el avance hacia una dependencia adicional de insulina

Las ventajas de sustituir o suplementar agentes tradicionales con antagonistas de CCR2 son numerosas Tales agentes pueden ser utiles, por ejemplo, para detener el avance a partir de un estado prediabético de resistencia a insulina hacia un estado diabético Tales agentes pueden reducir o reemplazar la necesidad del uso de sensibilizadores a insulina, con sus toxicidades adjuntas Tales agentes pueden reducir también la necesidad de, o prolongar el período hasta, que se requiera la suplementación de insulina exógena

Régimen de tratamiento contra aterosclerosis

La aterosclerosis es una afección caracterizada por la deposición de sustancias grasas en las paredes arteriales La placa abarca tales depósitos de sustancias grasas, colesterol, productos de desecho celular, calcio y otras

1/15/05

sustancias que se acumulan en el revestimiento interno de una arteria. Las placas pueden crecer lo suficiente para reducir de manera significativa el flujo sanguíneo a través de una arteria. Sin embargo, se produce un daño más significativo cuando la placa comienza a ser inestable y se rompe. Las placas que se rompen
5 provocan la formación de coágulos sanguíneos que pueden bloquear el flujo sanguíneo o desprenderse y viajar a otras partes del cuerpo. Si el coágulo bloquea un vaso sanguíneo que alimenta el corazón, provoca un ataque al corazón. Si bloquea un vaso sanguíneo que alimenta al cerebro, provoca una apoplejía. La aterosclerosis es una enfermedad lenta y compleja que típicamente
10 comienza en la niñez y a menudo progresa a medida que la gente se hace mayor.

Un elevado nivel de colesterol en sangre es un factor de riesgo importante para una enfermedad cardíaca coronaria. En base al colesterol como composición principal de la placa, se ha controlado el avance de la formación de placas mediante la reducción del colesterol circulante o por elevación del nivel de
15 lipoproteínas de alta densidad (HDL) portadoras de colesterol. El colesterol circulante puede reducirse, por ejemplo, inhibiendo su síntesis en el hígado usando o reduciendo su ingesta a través de la alimentación. Tales medicamentos que actúan a través de estos mecanismos pueden incluir medicinas que se usan para reducir los niveles elevados de colesterol: compuestos que absorben ácidos
20 biliares, inhibidores de síntesis de lipoproteínas, inhibidores de síntesis de colesterol y derivados de ácido fibrico. El HDL circulante puede elevarse adicionalmente por administración de, por ejemplo, probucol o elevadas dosis de niacina. Se ha visto que la terapia que abarca múltiples mecanismos retarda el avance de la enfermedad y el avance hacia la ruptura de la placa.

145
147

La aterosclerosis va típicamente acompañada de una respuesta inflamatoria celular en la que los macrófagos derivados de médula espinal se acumulan en vetas grasas a lo largo de la pared del vaso, transformándose en células espumosas. Las células espumosas son una fuente de muchas de las citoquinas inflamatorias que se ha demostrado inducen la progresión de placas y de las enzimas que pueden promover la desestabilización de las placas. El tejido aterosclerótico produce también MCP-1, sugiriendo que su actividad mediante la señalización a través de CCR2 puede desempeñar también un importante papel en la acumulación de macrófagos en forma de células espumosas en placas. Se ha demostrado que ratones CCR2^{-/-} tienen un nivel significativamente reducido de macrófagos en vetas grasas generadas como resultado de una dieta rica en grasas o de una alteración genética en el metabolismo lipídico.

Los pacientes que muestran un nivel elevado de colesterol circulante, bajo nivel de HDL o nivel elevado de CRP circulante o presentan placas en la pared del vaso por generación de imágenes, o cualquier otra evidencia de la presencia de aterosclerosis, podrían ser tratados con una sustancia que inhiba la expresión y/o actividad de CCR2 incluyendo, por ejemplo, ácidos nucleicos (por ejemplo, moléculas de ARN de interferencia de pequeño tamaño o antisentido), proteínas (por ejemplo, anticuerpos anti-CCR2), inhibidores de molécula pequeña (por ejemplo, los compuestos descritos en la presente memoria descriptiva y otros inhibidores de receptores de quimiocinas conocidos en la técnica). En algunas realizaciones, la sustancia que inhibe la expresión y/o actividad de CCR2 es un inhibidor de CCR2 de molécula pequeña (o antagonista) como por ejemplo un compuesto de la invención. El antagonista de CCR2 puede ser administrado en dosis por vía oral a q.d. o b.i.d. en una dosis que no exceda de aproximadamente

19/7
19/8

500 mg al día. A los pacientes se les puede retirar o reducir la dosificación de su terapia actual y se les mantendría en tratamiento con el antagonista de CCR2. De forma alternativa, el tratamiento con antagonista de CCR2 puede usarse para complementar su terapia actual para potenciar su eficacia en, por ejemplo, prevenir el avance de formación de placas, estabilizar las placas que ya se han formado o inducir una regresión de placas.

Las ventajas de sustituir o suplementar los agentes tradicionales con antagonistas de CCR2 son numerosas. Tales agentes pueden ser útiles, por ejemplo, a la hora de detener el avance de la placa hacia una etapa de inestabilidad con su riesgo asociado de ruptura de placa. Tales agentes pueden reducir o reemplazar la necesidad de uso de fármacos modificadores de colesterol o fármacos que elevan los niveles de HDL, con sus toxicidades adjuntas incluyendo, pero no limitado a, sofocos, daño hepático y daño muscular como por ejemplo miopatía. Tales agentes pueden reducir también la necesidad de, o prolongar el período hasta, que se requiera cirugía para abrir la pared del vaso o hasta que se requiera el uso de anticoagulantes para limitar el daño debido a una potencial ruptura de placas.

Compuestos marcados y procedimientos de ensayo

Otro aspecto de la presente invención se refiere a compuestos de Fórmula I con tinte fluorescente, marca de espín, metal pesado o marcados radiactivamente que resultarían útiles no sólo en la generación de imágenes sino también en ensayos, tanto *in vitro* como *in vivo*, para localizar y cuantificar el receptor de quimiocina en muestras de tejidos, incluyendo en ser humano, y para identificar ligandos del receptor de quimiocinas por unión por inhibición de un

193
146

compuesto marcado. Según esto, la presente invención incluye ensayos de receptores de quimiocinas que contienen tales compuestos marcados.

La presente invención incluye además compuestos marcados isotópicamente de Fórmula I. Un compuesto marcado "isotópicamente" o "radiactivamente" es un compuesto de la invención en el que uno o más átomos están reemplazados o sustituidos por un átomo que tiene una masa atómica o número másico diferente de la masa atómica o número másico encontrado habitualmente en la naturaleza (es decir, que se da en la naturaleza). Los núcleos radiactivos que se pueden incorporar en los compuestos de la presente invención incluyen pero no se limitan a ^2H (también escrito como D para deuterio), ^3H (también escrito como T para tritio), ^{11}C , ^{13}C , ^{14}C , ^{13}N , ^{15}N , ^{15}O , ^{17}O , ^{18}O , ^{18}F , ^{35}S , ^{36}Cl , ^{82}Br , ^{75}Br , ^{76}Br , ^{77}Br , ^{123}I , ^{124}I , ^{125}I y ^{131}I . El núcleo radiactivo que se incorpora en los presentes compuestos marcados radiactivamente dependerá de la aplicación específica de ese compuesto marcado radiactivamente. Por ejemplo, para ensayos de marcaje *in vitro* de receptor de quimiocinas y de competición, los compuestos que incorporan ^3H , ^{14}C , ^{82}Br , ^{125}I , ^{131}I , ^{35}S serán generalmente los más útiles de todos. Para aplicaciones de generación de imágenes con radiactividad, ^{11}C , ^{18}F , ^{125}I , ^{123}I , ^{124}I , ^{131}I , ^{75}Br , ^{76}Br o ^{77}Br serán generalmente los más útiles de todos.

Se entiende que un compuesto "marcado radiactivamente" o "marcado" es un compuesto que ha incorporado al menos un núcleo radiactivo. En algunas realizaciones el núcleo radiactivo se selecciona del grupo constituido por ^3H , ^{14}C , ^{125}I , ^{35}S y ^{82}Br .

144
150

Son aplicables a los compuestos de la invención y perfectamente conocidos en la técnica procedimientos sintéticos para incorporar isótopos radiactivos en compuestos orgánicos

Un compuesto de la invención marcado radiactivamente puede usarse en un ensayo de criba para identificar/evaluar compuestos. En terminos generales, un compuesto recientemente sintetizado o identificado (es decir, compuesto de ensayo) puede evaluarse con el fin de evaluar su capacidad para reducir la unión del compuesto de la invención marcado radiactivamente al receptor de quimiocinas. Según esto, la capacidad de un compuesto de ensayo para competir con el compuesto marcado radiactivamente por la unión al receptor de quimiocinas se correlaciona directamente con su afinidad de unión.

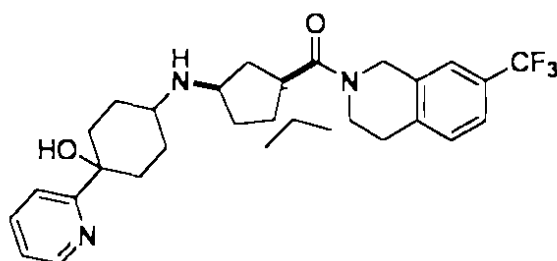
Kits

La presente invención incluye también kits farmacéuticos útiles, por ejemplo, en el tratamiento o prevención de enfermedades asociadas a quimiocinas que incluyen uno o más recipientes que contienen una composición farmacéutica que comprende una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de Fórmula I. Tales kits pueden incluir además, si se desea, uno o más de una serie de componentes de kit farmacéutico convencional, tal y como por ejemplo, recipientes con uno o mas vehículos farmacéuticamente aceptables, recipientes adicionales, etcétera, como quedará claro a los expertos en la técnica. También pueden incluirse en el kit las instrucciones, en forma de insertos o como etiquetas, indicando las cantidades de los compuestos a administrarse, instrucciones para administración y/o instrucciones para mezclar los componentes.

190
5

La invención será descrita con mayor detalle por medio de ejemplos específicos. Los siguientes ejemplos se ofrecen con fines ilustrativos y no tratan de limitar la invención de ningún modo. Los expertos en la técnica reconocerán fácilmente una serie de parámetros no críticos que pueden ser cambiados o
5 modificados proporcionando esencialmente los mismos resultados.

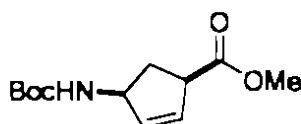
EJEMPLOS



Ejemplo 1

10 4-(((1R,3S)-3-isopropil-3-[[7-(trifluorometil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]carbonil]ciclopentil)amino]-1-piridin-2-il)ciclohexanol

Etapas A-1



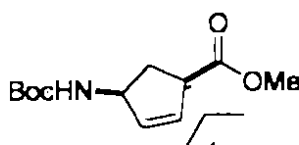
(1R,4S)-4-[(*tert*-butoxicarbonil)amino]ciclopent-2-en-1-carboxilato de metilo

15 A una solución de ácido (1R,4S)-4-[(*tert*-butoxicarbonil)amino]ciclopent-2-en-1-carboxílico (10,0 g, 44 mmol) en DMF (25 ml) se añadió carbonato de potasio (6,33 g, 45,8 mmol) seguido de yoduro de metilo (4,0 ml, 64 mmol). Después de agitarse a temperatura ambiente durante una noche, la mezcla de reacción se diluyó con EtOAc. La solución se lavó con agua cuatro veces y
20 salmuera una vez, se secó (MgSO₄) y se concentró. El residuo se secó a alto vacío durante una noche proporcionando el compuesto del título (11 g, 99%) EM.

18/15

calculada para $C_{12}H_{19}NO_4$ $(M+H)^+$ 242, encontrado 142,1 $(M-Boc+H)^+$ RMN ^1H ($CDCl_3$) δ 5,86 (m, 2H), 4,90 (m, 1H), 4,80 (m, 1H), 3,72 (s, 3H), 3,50 (m, 1H), 2,51 (m, 1H), 1,86 (m, 1H), 1,42 (s, 9H)

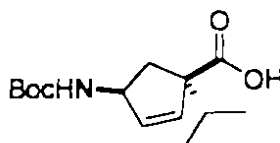
5 *Etapas A-2*



(1S,4S)-4-[(tert-butoxycarbonyl)amino]-1-isopropilciclopent-2-en-1-carboxilato de metilo

- A una solución 1,00 M de hexametildisilazida de litio en THF (202 ml) a –
- 10 78°C se añadió una solución de (1*R*,4*S*)-4-[(*tert*-butoxicarbonil)amino]ciclopent-2-en-1-carboxilato de metilo (22,10 g, 91,59 mmol) en THF (36,2 ml) durante 10 minutos. La solución se agitó a -78°C durante 30 minutos antes de que se añadiera yoduro de isopropilo (10,0 ml, 100 mmol) de una vez. La mezcla se llevó entonces a un congelador que marcaba -24°C y se mantuvo durante una noche.
- 15 La reacción se inactivó con cloruro amónico acuoso y la solución resultante se extrajo tres veces con éter. Las fases de éter se secaron sobre sulfato de sodio y se evaporaron a vacío. El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre sílice eluyendo con acetato de etilo al 10%/hexano dando el compuesto del título (20,2 g). EM calculada para $C_{15}H_{25}NO_4$ $(M+H)^+$ 284, encontrado 184,2 $(M-Boc+H)^+$
- 20

Etapas A-3

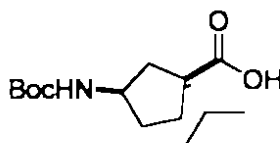
152
153

Ácido (1S,4S)-4-[(tert-butoxycarbonyl)amino]-1-isopropilciclopent-2-en-1-carboxílico

A una solución de (1S,4S)-4-[(tert-butoxycarbonyl)amino]-1-isopropilciclopent-2-en-1-carboxilato de metilo (18,42 g, 65 mmol) en THF (500 ml), metanol (500 ml) y agua (100 ml) se añadió monohidrato de hidróxido de litio (5,00 g, 119 mmol). La mezcla se calentó a reflujo durante una noche. Después de 18 horas, CCF indicó una cantidad muy pequeña de material de partida. Los disolventes orgánicos se eliminaron a vacío y la fase acuosa se extrajo con éter (200ml) retirando el material de partida que no había reaccionado. La fase acuosa se acidificó con HCl concentrado a pH=4 mientras se enfriaba en un baño de hielo. La solución resultante se extrajo con cloruro de metileno tres veces. Los extractos se secaron sobre MgSO₄ y se concentraron dando un sólido (17 g). El sólido se disolvió en acetato de etilo caliente (22 ml) y se añadieron hexanos (550 ml) a la solución. La solución se enfrió lentamente hasta temperatura ambiente antes de colocarla en un congelador que marcaba -22 a -24 °C. Después de dos días, los cristales se retiraron y el líquido se evaporó a vacío dando el producto deseado en forma de un sólido espumoso blanco (9,78 g, 56%) EM calculada para C₁₄H₂₃NO₄ (M+H)⁺ 270, encontrado 170,1 (M-Boc+H)⁺

20

Etapas A-4

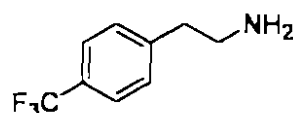


153
154*Ácido (1S,3R)-3-[(terc-butoxicarbonil)amino]-1-isopropilciclopentanocarboxílico*

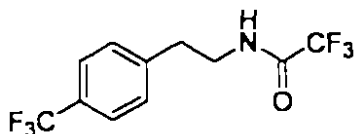
A una solución de ácido (1S,4S)-4-[(terc-butoxicarbonil)amino]-1-isopropilciclopent-2-en-1-carboxílico (9,78 g, 36,3 mmol) en etanol (250 ml) se añadió paladio al 10% sobre carbono (550 mg). La mezcla se agitó en presencia
5 de hidrógeno a 55 psi 379,2 KPa durante una noche y se filtró a través de celita. El filtrado se evaporó a vacío dando el compuesto del título (9,45 g, 96%). EM calculada para $C_{14}H_{25}NO_4$ $(M+H)^+$ 272, encontrado 172,1 $(M-Boc+H)^+$

Etapas B-1

10

*2-[4-(Trifluorometil)fenil]etanamina*

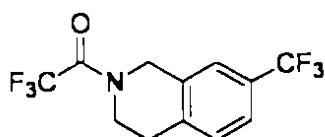
Se disolvió [4-(trifluorometil)fenil]acetonitrilo (10,0 g, 54 mmol) en una solución 2,00 M de amoníaco en metanol (100 ml) en un matraz Parr. A ésta se añadió Niquel Raney (aprox 1g). La mezcla se agitó en presencia de hidrógeno
15 (50 psi) 344,8 KPa durante 20 horas y se filtró a través de celita, la cual se lavó después varias veces con cloruro de metileno. El filtrado se concentró dando el compuesto del título en forma de un sólido. EM calculada para $C_9H_{10}F_3N$ $(M+H)^+$ 190, encontrado 173,1 $(M+H-NH_3)^+$

20 *Etapas B-2**2,2,2-Trifluoro-N-[2-[4-(trifluorometil)fenil]etil]acetamida*

154

A una solución de 2-[4-(trifluorometil)fenil]etanamina (9,7 g, 44 mmol) y *N,N*-diisopropiletilamina (13 ml, 77 mmol) en cloruro de metileno (80 ml) enfriada en un baño de hielo se añadió lentamente anhidrido trifluoroacético (9,05 ml, 64 mmol) a través de una jeringa. Después de agitarse en el baño de hielo durante 5 10 minutos, se retiró el baño de hielo y la agitación continuó durante 30 minutos más. La reacción se inactivó por adición de agua y la solución resultante se extrajo dos veces con cloruro de metileno. Los extractos combinados se lavaron con HCl 1 N y salmuera, se secaron (MgSO_4), se filtraron y se concentraron dando el producto bruto (14,2 g). La cristalización a partir de EtOAc y hexanos proporcionó el compuesto del título (8,5 g, 68%) en forma de agujas blancas. EM calculada para $\text{C}_{11}\text{H}_9\text{F}_8\text{NO}$ ($\text{M}+\text{H}$)⁺ 286, encontrado 286,0.

Etapas B-3



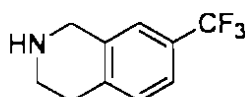
15 2-(Trifluoroacetyl)-7-(trifluorometil)-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolina

Se combinaron 2,2,2-trifluoro-*N*-(2-[4-(trifluorometil)fenil]etil)acetamida (4,00 g, 14 mmol) y paraformaldehído (0,63 g) en un matraz y se disolvieron en ácido acético (11 ml). Se añadió lentamente ácido sulfúrico (11 ml). La mezcla cambió de una solución turbia a transparente y se observó una reacción exotérmica. Después de 40 minutos, el matraz se enfrió en un baño de hielo. La reacción se detuvo con agua fría y la solución resultante se extrajo tres veces con EtOAc. Los extractos combinados se lavaron con agua, solución saturada de bicarbonato sódico y salmuera, se secaron (MgSO_4), se filtraron y se concentraron.

145
156

dando un aceite amarillo (4,1 g, 83%) EM calculada para $C_{12}H_9F_8NO$ $(M+H)^+$ 298, encontrado 298,0

Etapa B-4



5

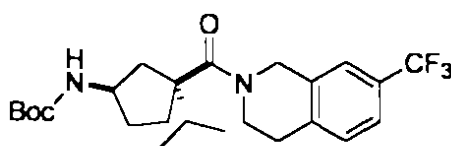
7-(Trifluorometil)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina

Se disolvió 2-(Trifluoroacetil)-7-(trifluorometil)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina (4,1 g, 12 mmol) en etanol (16,0 ml). Se añadieron carbonato de potasio (4,0 g, 29 mmol) y agua (4 ml) y la mezcla se mantuvo a reflujo durante 2 horas. Después de enfriar, la solución se diluyó con agua y se extrajo cuatro veces con diclorometano. Los extractos combinados se secaron ($MgSO_4$), se filtraron y se concentraron. La purificación por cromatografía a alta presión sobre gel de sílice eluyendo con un gradiente de 100% A a 20% B (A = NH_4OH al 1%/MeOH al 5%/EtOAc, B = NH_4OH al 1%/MeOH) durante 13 minutos proporcionó el compuesto del título (1,4 g, 59%) EM calculada para $C_{10}H_{10}F_3N$ $(M+H)^+$ 202, encontrado 202,0

10

15

Etapa C-1



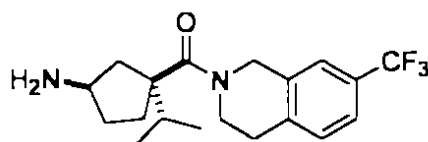
20

((1R,3S)-3-Isopropil-3-[[7-(trifluorometil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]carbonil]ciclopentil)carbamato de terc-butilo

156
157

A una solución de 7-(trifluorometil)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina (1,7 g, 8,45 mmol) de la Etapa B-4, ácido (1*S*,3*R*)-3-[(*terc*-butoxicarbonil)amino]-1-isopropilciclopentanocarboxílico (2,75 g, 10,14 mmol) de la Etapa A-4, 4-dimetilaminopindina (0,70 g, 5,73 mmol) y *N,N*-diisopropiletilamina (7,0 ml, 40,2 mmol) en cloruro de metileno (30,0 ml) se añadió hexafluorofosfato de bromotris(pirrolidin) fosfonio (5,119 g, 10,98 mmol). Después de agitarse durante 38 horas a temperatura ambiente, la solución se concentró a vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre sílice eluyendo con acetato de etilo al 10%/hexanos dando 2,1 g (55%) del producto deseado. EM calculada para $C_{24}H_{33}F_3N_2O_3$ ($M+H$)⁺ 455, encontrado 355 ($M-Boc+H$)⁺

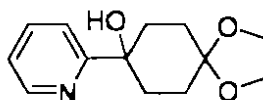
Etapa C-2



(1*R*,3*S*)-3-isopropil-3-[[7-(trifluorometil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1*H*)-il]carbonil]ciclopentanamina

((1*R*,3*S*)-3-isopropil-3-[[7-(trifluorometil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1*H*)-il]carbonil]ciclopentil)carbamato de *terc*-butilo (0,80 g, 1,76 mmol) se disolvió en una solución 4 M de HCl en 1,4-dioxano (10 ml). Después de agitarse durante 2 horas, la solución se evaporó a vacío dando el producto deseado (0,64 g, 94%) en forma de una sal de HCl. EM calculada para $C_{19}H_{25}F_3N_2O$ ($M+H$)⁺ 355, encontrado 355,2

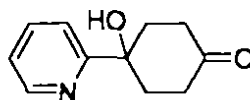
Etapa D-1

147
156

8-Pindín-2-il-1,4-dioxaspiro[4.5]decan-8-ol

A una solución de 2-bromopindina (14 g, 88,6 mmol) en éter anhidro (300 ml) enfriado a -78°C se añadió lentamente una solución de n-butilitio 2,5 M (36 ml). Después de la adición, la agitación continuó a -78°C durante 1 hora. Se le añadió lentamente una solución de mono-etilencetal de 1,4-ciclohexanodiona (15 g, 96 mmol) en éter anhidro (300 ml). Cuando la adición se hubo completado, se dejó que la mezcla se calentara hasta 0°C y la agitación continuó durante 1 hora. La reacción se detuvo por adición de una solución acuosa (100 ml) de cloruro amónico (4,5 g). La fase orgánica se separó y la fase acuosa se extrajo 4 veces con cloruro de metileno. Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre MgSO_4 y se concentraron. La cristalización a partir de EtOAc proporcionó 7 g del producto deseado. Las aguas madres se purificaron sobre gel de sílice eluyendo con MeOH al 10%/EtOAc dando otros 3 g del producto deseado. EM calculada para $\text{C}_{13}\text{H}_{17}\text{NO}_3$ ($\text{M}+\text{H}$) $^{+}$ 236, encontrado 236,0.

Etapas D-2



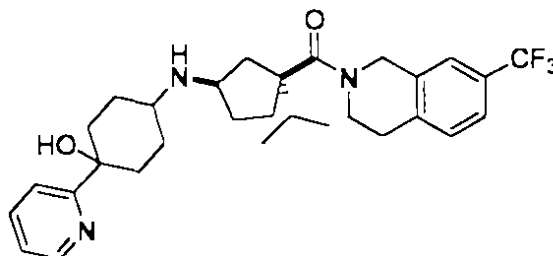
4-Hidroxi-4-(pindín-2-il)ciclohexanona

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 durante 3 horas. Después de enfriar a temperatura ambiente, se añadió NaHCO_3 a la solución con agitación hasta que dejó de burbujear. La fase orgánica se separó y la fase acuosa se extrajo tres veces con EtOAc. Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre MgSO_4 y se

1582

concentraron. El residuo se trituró con EtOAc dando 5,5 g del compuesto del título. EM calculada para $(M+H)^+$ 192, encontrado 192,0.

Etapa D-3

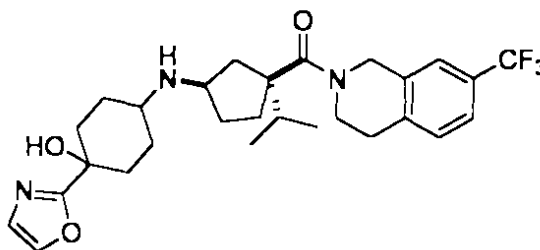


5

4-(((1R,3S)-3-isopropil-3-((7-(trifluorometil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]carbonyl]ciclopentil]amino]-1-pindin-2-ilciclohexanol

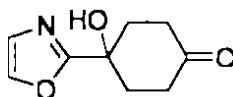
A una solución de 4-hidroxi-4-pindin-2-il-ciclohexanona (42,3 mg, 0,221 mmol) de la Etapa D-2 y (1R,3S)-3-isopropil-3-((7-(trifluorometil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]carbonyl]ciclopentanamina (103 mg, 0,221 mmol) de la Etapa C-2 en CH_2Cl_2 (8 ml) se añadió triacetoxiborohidruro de sodio (200 mg, 1,0 mmol). Después de agitarse a temperatura ambiente durante una noche, la reacción se detuvo con NaOH acuoso. La solución se extrajo con CH_2Cl_2 ; la fase orgánica se concentró a vacío. El residuo se purificó a través de HPLC dando dos diastereómeros. Isómero 1: CL-EM calculada para $C_{30}H_{38}F_3N_3O_2$ $(M+H)^+$ 530, encontrado 530,1. Isómero 2: EM encontrado 530,1.

15



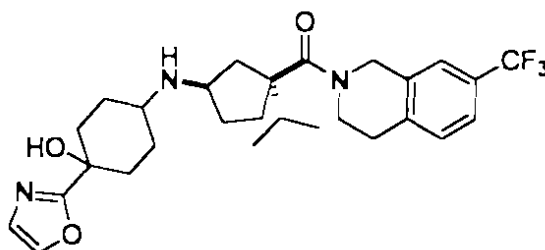
189
145**Ejemplo 2**

4-(((1*R*,3*S*)-3-Isopropil-3-[[7-(trifluorometil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1*H*)-il]carbonil]ciclopentil)amino]-1-(1,3-oxazol-2-il)ciclohexanol

Etapas A**4-Hidroxi-4-(1,3-oxazol-2-il)ciclohexanona**

A una solución de 1,3-oxazol (2,0 ml, 30,41 mmol) en THF (20 ml) se añadió una solución 1,0 M de borano en THF (30,4 ml) a temperatura ambiente. La mezcla se agitó durante 1 hora antes de enfriarse hasta -78°C. A la solución anterior se añadió una solución 1,6 M de *n*-butyllitio en hexano (19 ml). Después de agitar a -78°C durante una hora, se añadió una solución de 1,4-dioxaspiro[4.5]decan-8-ona (5,22 g, 33,45 mmol) en THF (10 ml). Después de agitarse a -78°C durante 5 horas, la reacción se inactivó por adición de una solución 3 M de HCl en agua (40 ml). La solución resultante se agitó a temperatura ambiente durante una noche, se neutralizó con carbonato de potasio y se extrajo tres veces con EtOAc. Los extractos combinados se secaron sobre MgSO₄ y se concentraron. La purificación por cromatografía ultrarrápida sobre sílice eluyendo con EtOAc dio el producto deseado (3,9 g, 70%). CL-EM calculada para C₉H₁₁NO₃ (M+H)⁺ 182, encontrado 182,0.

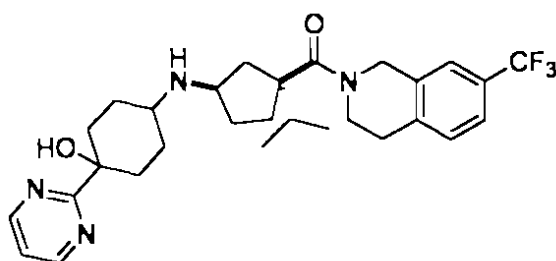
Etapas B

190
161

4-(((1R,3S)-3-isopropil-3-[[7-(trifluorometil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-
il]carbonil]ciclopentil)amino]-1-(1,3-oxazol-2-il)ciclohexanol

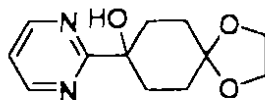
A una solución de (1R,3S)-3-isopropil-3-[[7-(trifluorometil)-3,4-
5 dihidroisoquinolin-2(1H)-il]carbonil]ciclopentanamina (113,0 mg, 0,3188 mmol) de
la Etapa C-2 del Ejemplo 1 en THF (1 ml) se añadió 4-hidroxi-4-(1,3-oxazol-2-
il)ciclohexanona (80,3 mg, 0,443 mmol) seguido de trietilamina (0,5 ml, 3,6 mmol)
y finalmente triacetoxiborohidruro de sodio (135 mg, 0,638 mmol). Después de
agitarse durante una noche, la reacción se inactivó por adición de una solución de
10 NaOH. La solución resultante se extrajo con cloruro de metileno. El extracto se
secó sobre MgSO₄ y se evaporó a vacío. El residuo se purificó por cromatografía
ultrarrápida eluyendo con EtOAc/NH₄OH al 1% dando dos isómeros. Isómero 1
73 mg. EM calculada para C₂₈H₃₆F₃N₃O₃ (M+H)⁺ 520, encontrado 520,1. Isómero
2 56 mg. EM encontrado 520,1.

15

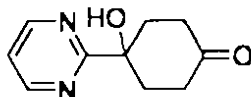


Ejemplo 3

4-(((1R,3S)-3-isopropil-3-[[7-(trifluorometil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-
il]carbonil]ciclopentil)amino)-1-pirimidin-2-ilciclohexanol

161
162*Etapas A**8-Pirimidin-2-il-1,4-dioxa-espiro[4.5]decan-8-ol*

A una solución de 2-bromopirimidina (0,20 g, 1,258 mmol) en cloruro de metileno seco (3,0 ml) se añadió gota a gota una solución 1,6 M de *n*-butilitio en hexano (0,86 ml) a -78°C. La mezcla de reacción se agitó durante 29 minutos a -78°C y se añadió gota a gota 1,4-dioxa-espiro[4.5]decan-8-ona (0,196 g, 1,26 mmol) en CH₂Cl₂ (3 ml). La reacción se agitó a -78°C durante 50 minutos y se inactivó con una solución acuosa de NH₄Cl. Después de calentarse hasta temperatura ambiente, la mezcla se extrajo tres veces con CH₂Cl₂. Los extractos combinados se secaron sobre MgSO₄, se filtraron y se concentraron a vacío proporcionando 0,50 g del producto bruto. La purificación por cromatografía en columna sobre gel de sílice eluyendo con EtOAc al 0 → 50% en hexanos proporcionó 0,159 g (54%) del producto deseado en forma de un sólido amarillo-marrón claro. EM (M+H)⁺ 237,2.

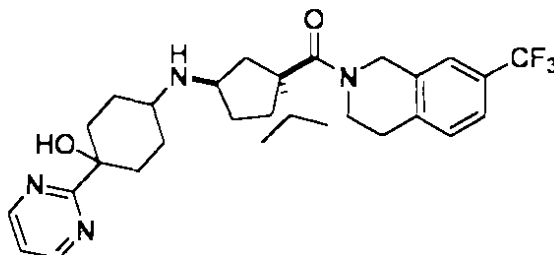
Etapas B*4-Hidroxi-4-pirimidin-2-ilciclohexanona*

Al producto de la Etapa A (190 mmol, 44 g) en THF (200 ml) se añadió una solución acuosa de HCl (300 mmol, 100 ml). La reacción se agitó durante 2 días y se extrajo usando éter dietílico. La fase acuosa se neutralizó entonces usando NaOH acuoso (50%) para obtener un pH de 11 y se extrajo usando EtOAc (6 x 300 ml). Las fases orgánicas se combinaron y se secaron sobre MgSO₄ y se

16
10

concentraron a vacío. El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre sílice dando la cetona deseada (18 g, 49%) EM (M+H)⁺ 193,1

Etapa C

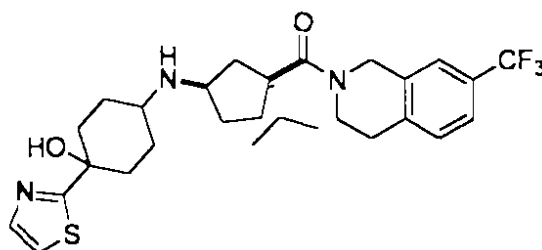


5

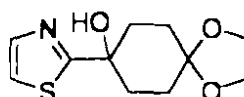
4-(((1R,3S)-3-isopropyl-3-[[7-(trifluorometil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]carbonyl]ciclopentil)amino]-1-pirimidin-2-ilciclohexanol

A una solución de 4-hidroxi-4-pirimidin-2-il-ciclohexanona (59,8 mg, 0,31 mmol) y (1R,3S)-3-isopropil-3-[[7-(trifluorometil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]carbonyl]ciclopentanamina (110 mg, 0,31 mmol) de la Etapa C-2 del Ejemplo 1 en CH₂Cl₂ (10 ml) se añadió triacetoxiborohidruro de sodio (131 mg, 0,62 mmol). Después de agitarse durante una noche, se añadió más triacetoxiborohidruro de sodio para llevar los equivalentes del agente reductor a 5 equivalentes. Después de agitar durante otras 5 horas, la reacción se inactivó con NaOH acuoso. La solución resultante se extrajo tres veces con EtOAc. Los extractos combinados se secaron sobre MgSO₄ y se concentraron. La purificación por cromatografía ultrarrápida seguida de HPLC dio dos isómeros. Isómero 1 e isómero 2. EM calculada para C₂₈H₃₇F₃N₄O₂ (M+H)⁺ 531, encontrado 531,1.

20

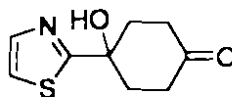
163
164**Ejemplo 4**

4-(((1R, 3S)-3-isopropil-3-{[7-(trifluorometil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]carbonil}ciclopentil)amino)-1-(1,3-tiazol-2-il)ciclohexanol

5 **Etapa A**

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

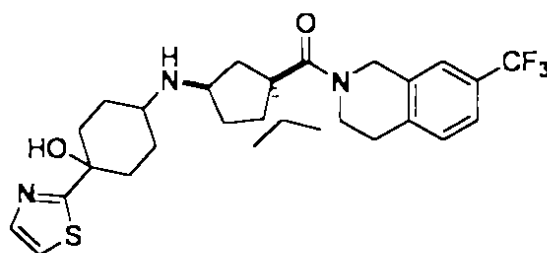
Una solución 1,6 M de *n*-butilito en hexanos (8,1 ml, 12,92 mmol) se
añadió a una solución de tiazol (1,0 g, 11,75 mmol) en THF (10 ml) a -78°C con
10 agitación en atmósfera de N₂. Después de agitarse a -78°C durante 1 h, se añadió
una solución de mono-etilencetal de 1,4-ciclohexanodiona (1,84 g, 11,75 mmol)
en THF (10 ml) a la solución por medio de una jeringa y se continuó con la
agitación durante 3 horas a -78°C. Se añadió agua (5 ml) y la mezcla de reacción
se calentó a temperatura ambiente y se extrajo tres veces usando EtOAc. Las
15 fases orgánicas combinadas se secaron (MgSO₄), se filtraron, se concentraron a
vacío y se purificaron por cromatografía dando 2,53 g (89%) del compuesto
deseado. EM (M+H)⁺ = 242,2.

Etapa B

20

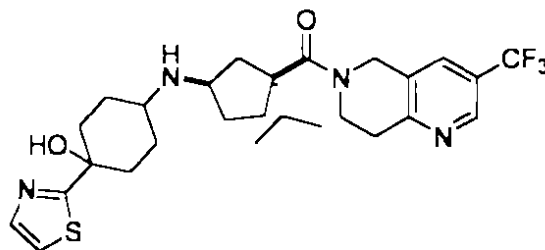
164
165*4-Hidroxi-4-(1,3-tiazol-2-il)ciclohexanona*

Se agitó 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 3 N (1:1) durante 1 hora a 50°C. Después de enfriarse hasta temperatura ambiente, la mezcla se trató con Na₂CO₃ hasta pH 8 y se extrajo tres veces con EtOAc. Las fases orgánicas combinadas se lavaron con una solución saturada de NaCl, se secaron (MgSO₄) y se concentraron dando 0,80 g (98%) del compuesto del título. EM (M+H)⁺ = 198,2.

10 *Etapas C**4-(((1R, 3S)-3-isopropil-3-[[7-(trifluorometil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]carbonyl]ciclopentil)amino)-1-(1,3-tiazol-2-il)ciclohexanol*

A una solución de sal TFA de (1R, 3S)-3-isopropil-3-[[7-(trifluorometil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]carbonyl]ciclopentanamina (46,8 mg, 0,132 mmol) y 4-hidroxi-4-(1,3-tiazol-2-il)ciclohexanona (30,4 mg, 0,154 mmol) en diclorometano (10 ml) se añadió trietilamina (23,6 µl, 0,169 mmol) seguido de triacetoxiborohidruro de sodio (56 mg, 0,26 mmol) a temperatura ambiente. Después de agitarse durante una noche, la mezcla se diluyó con diclorometano y se neutralizó con NaHCO₃. La fase orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre

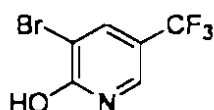
silíce dando dos isómeros Isomero 1 e isómero 2 CL-EM calculada para $C_{28}H_{38}F_3N_3O_2$ S (M+H)⁺ 538, encontrado 536,2



Ejemplo 5

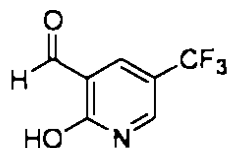
5 **4-(((1*R*,3*S*)-3-Isopropil-3-[[3-(trifluorometil)-7,8-dihidro-1,6-naftindin-6(5*H*)-il]carbonil)ciclopentil)amino]-1-(1,3-tiazol-2-il)ciclohexanol**

Etapa A-1



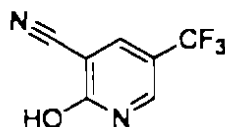
3-Bromo-5-(trifluorometil)piridin-2-ol

10 A una solución de 5-(trifluorometil)piridin-2-ol (10,52 g, 62 mmol) y acetato de sodio (5,29 g, 64 mmol) en ácido acético glacial (38 ml) se añadió bromo (3,38 ml, 65 mmol) a temperatura ambiente. La solución blanca turbia cambió lentamente a una solución marrón transparente, la cual se calentó a 80°C durante 2,5 horas. Se dejó que la mezcla se enfriara a temperatura ambiente y después
15 se evaporó a presión reducida. El residuo se neutralizó con una solución saturada de NaHCO₃ hasta pH = 8. La solución resultante se extrajo tres veces con EtOAc. Los extractos combinados se secaron sobre MgSO₄, se filtraron y se evaporaron a vacío dando 15,1 g (99,8%) del producto bruto (15,1 g, 99,8%) en forma de un sólido blanco. CL-EM calculada para C₆H₃BrF₃NO (M+H)⁺ 241,9, encontrado
20 241,9/243,9

165
167*Etapas A-2**2-Hidroxi-5-(trifluorometil)nicotinaldehído*

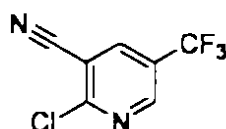
Se añadió 3-bromo-5-(trifluorometil)piridin-2-ol (8,20 g, 31,2 mmol) en
5 pequeñas partes a una suspensión de hidruro sódico (0,8575 g, 33,94 mmol) en
THF anhidro (76 ml) a temperatura ambiente. Después de que se completara la
adición, la mezcla de reacción se enfrió hasta -78°C y se trató con una solución
1,7 M de *tert*-butilito en pentano (40,0 ml), la cual se añadió gota a gota por
medio de una jeringa durante un período de 15 minutos. Después de agitar
10 durante 5 minutos, se añadió lentamente DMF anhidra (8,16 ml, 105 mmol)
mientras la temperatura se mantenía por debajo de -50°C. La mezcla de reacción
se agitó entonces durante una noche permitiendo que se calentara hasta
temperatura ambiente. La mezcla marrón claro resultante se inactivó por adición
de una solución saturada de NH₄Cl. El pH de la solución se ajustó a 9-10 por
15 adición de NaHCO₃ acuoso. La solución resultante se extrajo cuatro veces con
EtOAc. Los extractos combinados se secaron (MgSO₄), se filtraron y se
concentraron proporcionando un producto bruto sólido marrón (7,33 g,
rendimiento bruto de > 100%). EM calculada para C₇H₄F₃NO₂ (M+H)⁺ 192,
encontrado 192,1.

20

Etapas A-3

167
168*2-Hidroxi-5-(trifluorometil)nicotinonitrilo*

Una mezcla de 2-hidroxi-5-(trifluorometil)nicotinaldehído (3,80 g, 17,9 mmol) (aproximadamente una pureza de un 90%), formiato sódico (1,46 g, 20,8 mmol), clorhidrato de hidroxilamina (1,47 g, 20,8 mmol) en ácido fórmico (36,6 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas (solución marron turbia) y después se calentó a reflujo durante una noche (primero solución marrón transparente, después turbia de nuevo) Después de enfriarse hasta temperatura ambiente, la mezcla de reaccion se desactivó con agua y se extrajo tres veces con EtOAc Las fases orgánicas combinadas se lavaron con agua, se secaron sobre MgSO₄, se filtraron y se concentraron a vacío dando 3,03 gramos (90%) del producto bruto deseado (aproximadamente una pureza de un 75%) en forma de un sólido marrón EM calculada para C₇H₃F₃N₂O (M+H)⁺ 189, encontrado 189,0

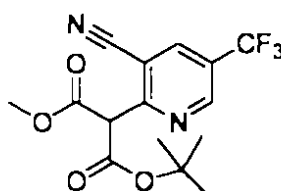
Etapas A-4*2-Cloro-5-(trifluorometil)nicotinonitrilo*

A una mezcla de cloruro de fosfonilo (1,28 ml, 13,6 mmol) y quinolina (0,834 ml, 6,92 mmol) se añadió 2-hidroxi-5-(trifluorometil)nicotinonitrilo (2,93 g, 11,7 mmol) (bruto, pureza de un 75%) La mezcla resultante se calentó a reflujo durante 4 horas Después de enfriar hasta 100°C, se añadió lentamente (7,0 ml) agua La mezcla se enfrió adicionalmente hasta temperatura ambiente y se neutralizó cuidadosamente con una solución saturada de NaHCO₃ La solución resultante se extrajo tres veces con EtOAc y las fases orgánicas se combinaron, se secaron sobre MgSO₄, se filtraron y se evaporaron a vacío El producto bruto

168
169

(2,35 g) se purificó por cromatografía ultrarrápida (15 85 EtOAc/hexanos) dando 1,81 g (75%) del compuesto deseado en forma de un sólido marrón oscuro (pureza de más de un 85%)

5 *Etapas A-5*

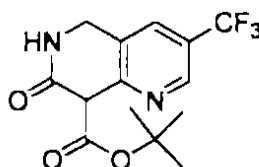


Metil [3-ciano-5-(trifluorometil)piridin-2-il]malonato de terc butilo

A una suspensión de hidruro de sodio (0,752 g, 29,8 mmol) en THF (18 ml) en nitrógeno se añadió gota a gota una solución de metilmalonato de *terc*-butilo
10 (3,18 ml, 17,9 mmol) en THF seco (15 ml) por medio de una jeringa durante un periodo de 15 minutos. La mezcla de reacción se agitó durante 30 minutos antes de que se añadiera lentamente una solución de 2-cloro-5-(trifluorometil)nicotinonitrilo (4,0 g, 14,5 mmol) en THF (30 ml). Después de agitarse a temperatura ambiente durante una noche, la mezcla de reacción se
15 inactivo con una solución acuosa de NH_4Cl . Se eliminó el THF a vacío y la solución acuosa se extrajo tres veces con EtOAc. Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre MgSO_4 , se filtraron y se evaporaron a vacío. El producto bruto marrón (7,1 g) se purificó por cromatografía ultrarrápida (10 90 EtOAc/hexanos) dando 4,20 g (84%) del producto deseado en forma de un aceite
20 amarillo. CL-EM calculada para $\text{C}_{15}\text{H}_{15}\text{F}_3\text{N}_2\text{O}_4$ ($\text{M}+\text{H}$)⁺ 345, encontrado 245,0 ($\text{M}-\text{CO}_2\text{tBu}+\text{H}+1$)⁺

Etapas A-6

(69) 20

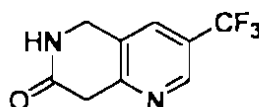


7-Oxo-3-(trifluorometil)-5,6,7,8-tetrahidro-1,6-naftundin-8-carboxilato de terc-butilo

A una solución de metil [3-ciano-5-(trifluorometil)pindin-2-il]malonato de
terc-butilo (4,02 g, 11,7 mmol) en etanol (60 ml) se añadió una suspensión de
5 Niquel Raney (0,60 g, 10 mmol). La mezcla se colocó en un aparato Parr y se
hidrogenó con hidrógeno a 276 KPa durante una noche. La suspensión se filtró a
través de celita y el filtrado se evaporó a vacío dando 3,68 g (99,6%) del producto
deseado en forma de un aceite amarillo. CL-EM calculada para $C_{14}H_{15}F_3N_2O_3$
(M+H)⁺ 317, encontrado 217,1 (M-CO₂tBu+H+1)⁺

10

Etapas A-7



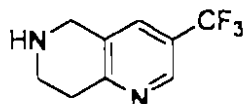
3-(Trifluorometil)-5,8-dihidro-1,6-naftundin-7(6H)-ona

A una solución de 7-oxo-3-(trifluorometil)-5,6,7,8-tetrahidro-1,6-naftundin-8-
15 carboxilato de terc-butilo (3,60 g, 11,4 mmol) en cloruro de metileno (14 ml) se
añadió ácido trifluoroacético (6,75 ml) y la mezcla resultante se agitó a
temperatura ambiente durante media hora. La solución se evaporó a presión
reducida y el residuo se disolvió en CH₂Cl₂. La mezcla se neutralizó por la adición
lenta de una solución saturada de NaHCO₃ y se eliminó la fase orgánica. La fase
20 acuosa se extrajo cuatro veces con CH₂Cl₂, y las fases orgánicas combinadas se
secaron sobre MgSO₄, se filtraron y se evaporaron a vacío dando 2,45 g (100%)

170
131

del producto deseado en forma de un sólido amarillo CL-EM calculada para $C_9H_7F_3N_2O$ $(M+H)^+$ 217, encontrado 217,0

Etapas A-8



3-(Trifluorometil)-5,6,7,8-tetrahidro-1,6-naftindina

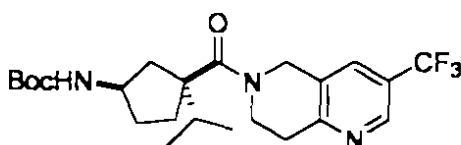
A una suspensión amarilla de 3-(trifluorometil)-5,8-dihidro-1,6-naftindin-7(8H)-ona (2,08 g, 9,62 mmol) en THF (14 ml) se añadió lentamente una solución 1,0 M de borano en THF (48,5 ml) y la solución transparente amarilla resultante se agitó a temperatura ambiente en N_2 durante una noche. Después de reacción durante una noche, se detectaron dos picos. El pico de mayor tamaño (>80%) era el complejo de borano y el pico de menor tamaño era el pico del producto deseado (<15%). Con el fin de descomponer el complejo de borano, la mezcla de reacción turbia se trató por adición gota a gota de HCl 6 M (12 ml). Se generaron grandes cantidades de burbujas y calor. La solución amarilla ligeramente turbia resultante se agitó a temperatura ambiente durante una noche. Después de la evaporación de los disolventes, el producto bruto amarillo se disolvió en 25 ml de DMSO y se trató lentamente con TFA (4 ml) obteniendo una solución transparente amarilla-marrón que se purificó por HPLC preparativa proporcionando aproximadamente 2,60 g (63%) del producto deseado pegajoso amarillo claro en forma de una sal de di-TFA. CL-EM 203,0 $(M+H)^+$

Para purificar aún más el producto, la sal de TFA obtenida anteriormente se neutralizó por tratamiento con una solución de NaOH. A la base libre resultante (270 mg, 1,3 mmol) en diclorometano (10 ml) se añadió di-*tert*-butildicarbonato

171
261

(580 mg, 2,7 mmol) seguido de diisopropiletilamina (520 mg, 4,0 mmol) Después de agitarse durante una noche a temperatura ambiente, la solución se diluyó con diclorometano, se lavó con una solución saturada de NaHCO_3 , agua y salmuera, se secó sobre Na_2SO_4 , se filtró y se concentró El residuo se purificó por
5 cromatografía ultrarrápida sobre sílice eluyendo con acetato de etilo al 50% en hexanos dando el producto protegido por Boc El producto se trató con una solución 4 M de HCl en 1,4-dioxano (10 ml) Después de agitarse a temperatura ambiente durante 2 horas, la solución se evaporó a vacío El residuo se trató con éter dando el producto deseado en forma de un sólido blanco (159 mg) EM
10 calculada para $\text{C}_9\text{H}_9\text{F}_3\text{N}_2$ $(\text{M}+\text{H})^+$ 203, encontrado 203,0

Etapa B-1



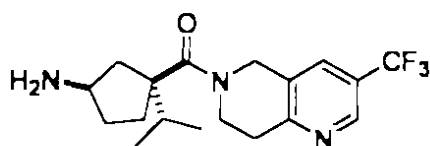
15 *((1R,3S)-3-Isopropil-3-[(3-(trifluorometil)-7,8-dihidro-1,6-naftindin-6(5H)-il)carbonyl]ciclopentil)carbamato de terc-butilo*

A una solución de diclorhidrato de 3-(trifluorometil)-5,6,7,8-tetrahidro-1,6-naftindina (159 mg, 0,574 mmol) de la Etapa A-1, ácido (1S,3R)-3-[(terc-butoxicarbonyl)amino]-1-isopropilciclopentanecarboxílico (0,21 g, 0,79 mmol) de la Etapa A-4 en el Ejemplo 1 en diclorometano (10 ml) se añadieron 4-
20 dimetilaminopindina (38 mg, 0,32 mmol) y diisopropiletilamina (180 mg, 1,4 mmol) seguido de hexafluorofosfato de bromotris(pirrolidin)fosfonio (270 mg, 0,57 mmol) Después de agitarse durante una noche a temperatura ambiente, la solución se diluyó con diclorometano, se lavó con una solución saturada de NaHCO_3 , agua y salmuera, se secó sobre Na_2SO_4 , se filtró y se evaporó a vacío El residuo se

172
173

purificó por cromatografía ultrarrápida sobre sílice eluyendo con acetato de etilo al 30% en hexanos dando 300 mg del producto deseado EM calculada para $C_{23}H_{32}F_3N_3O_3$ $(M+H)^+$ 456, encontrado 356,2 $(M-Boc+H)^+$

5 Etapa B-2

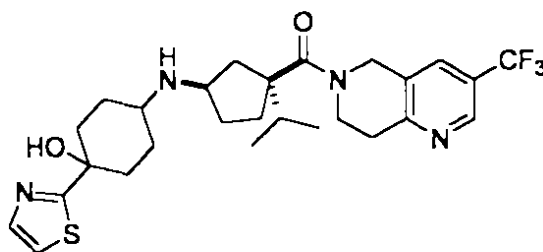


(1R, 3S)-3-Isopropil-3-[[3-(trifluorometil)-7,8-dihidro-1,6-naftundin-6(5H)-il]carbonyl]ciclopentanamina

Se disolvió ((1R,3S)-3-isopropil-3-[[3-(trifluorometil)-7,8-dihidro-1,6-naftundin-6(5H)-il]carbonyl]ciclopentil)carbamato de *terc*-butilo (300 mg, 0,6 mmol) en una solución 4 M de HCl en 1,4-dioxano (20 ml) Después de agitarse a temperatura ambiente durante 2 horas, la solución se concentró El residuo se trató con éter dando 250 mg de sólido amarillo EM calculada para $C_{18}H_{24}F_3N_3O$ $(M+H)^+$ 356, encontrado 356 1

15

Etapa C

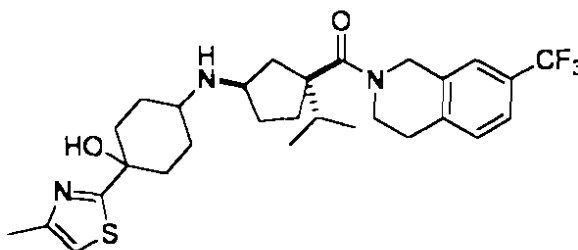


4-(((1R,3S)-3-Isopropil-3-[[3-(trifluorometil)-7,8-dihidro-1,6-naftundin-6(5H)-il]carbonyl]ciclopentil)amino]-1-(1,3-tiazol-2-il)ciclohexanol

20

17/3 A

A una solución de (1*R*,3*S*)-3-isopropil-3-[[3-(trifluorometil)-7,8-dihidro-1,6-naftindin-6(5*H*)-il]carbonil]ciclopentanamina (41 mg, 0,12 mmol) de la Etapa B-2, 4-hidroxi-4-(1,3-tiazol-2-il)ciclohexanona (46 mg, 0,23 mmol) del Ejemplo 4 y trietilamina (0,064 ml, 0,46 mmol) en cloruro de metileno (10 ml) se añadió
5 triacetoxiborohidruro de sodio (73 mg, 0,35 mmol) a temperatura ambiente. Después de agitarse a temperatura ambiente durante una noche, la mezcla se diluyó con cloruro de metileno y se neutralizó con NaHCO₃. La fase orgánica se lavó con agua y salmuera, se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se evaporó a vacío. El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre sílice eluyendo con trietilamina al 0% a 5% en acetato de etilo proporcionando dos isómeros (15 mg y
10 13 mg). EM calculada para C₂₇H₃₅F₃N₄O₂ S (M+H)⁺ 537, encontrado 537,2.

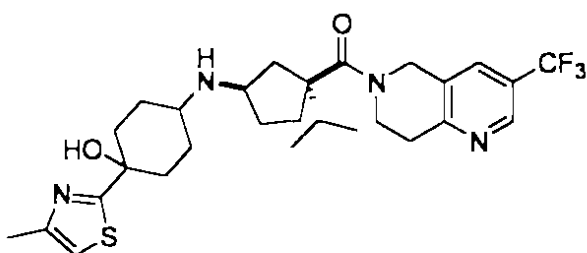


Ejemplo 6

15 **4-(((1*R*,3*S*)-3-isopropil-3-[[7-(trifluorometil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1*H*)-il]carbonil]ciclopentil)amino]-1-(4-metil-1,3-tiazol-2-il)ciclohexanol**

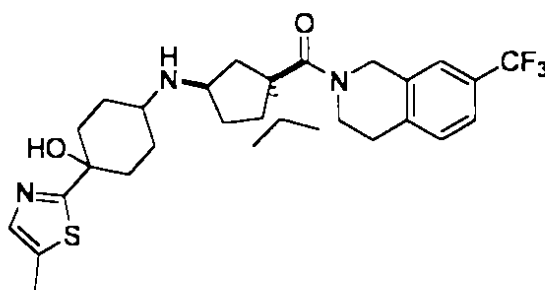
El compuesto del título se preparó de un modo similar a aquel descrito en el Ejemplo 4 partiendo de 4-metil-1,3-tiazol. EM calculada para C₂₉H₃₈F₃N₃O₂ S (M+H)⁺ 550, encontrado 550,2.

12/2

**Ejemplo 7**

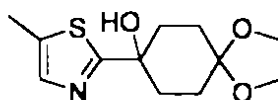
4-(((1R,3S)-3-isopropil-3-([3-(trifluorometil)-7,8-dihidro-1,8-naftindin-6(5H)-il]carbonil)ciclopentil)amino]-1-(4-metil-1,3-tiazol-2-il)ciclohexanol

- 5 El compuesto del título se preparó de un modo análogo a aquel descrito en el Ejemplo 5 partiendo de 4-metil-1,3-tiazol. EM calculada para $C_{28}H_{37}F_3N_4O_2$ S $(M+H)^+$ 551, encontrado 551,3

10 **Ejemplo 8**

4-(((1R,3S)-3-isopropil-3-([7-(trifluorometil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]carbonil)ciclopentil)amino)-1-(5-metil-1,3-tiazol-2-il)ciclohexanol

Etapas A

15 **8-(5-Metil-1,3-tiazol-2-il)-1,4-dioxaspiro[4.5]decan-8-ol**

Una solución 1,6 M de *n*-butilitio en hexanos (5,70 ml, 9,12 mmol) se añadió a 8-(1,3-tiazol-2-il)-1,4-dioxaspiro[4.5]decan-8-ol (1,00 g, 4,14 mmol) en

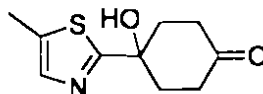
175
176

THF (10 ml) a -78°C con agitación en presencia de N_2 . Después de agitarse a -78°C durante 1 hora, se añadió yoduro de metilo (0,71 ml, 9,12 mmol) a la solución por medio de una jeringa a -78°C . Se dejó que la mezcla de reacción se calentara lentamente hasta temperatura ambiente y se agitó durante una noche.

5 Se añadieron agua y EtOAc. La fase acuosa se extrajo tres veces con EtOAc. Las fases orgánicas combinadas se lavaron con una solución saturada de NaCl, se secaron (MgSO_4), se concentraron y se purificaron por cromatografía ultrarrápida usando EtOAc al 20%/hexanos dando 0,77 g (71%) del compuesto del título. EM $(\text{M}+\text{H})^+ = 256,1$

10

Etapas B



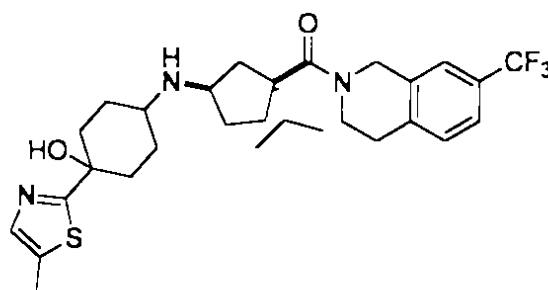
4-Hidroxí-4-(5-metil-1,3-tiazol-2-il)ciclohexanona

Una solución de 8-(5-metil-1,3-tiazol-2-il)-1,4-dioxaspiro[4.5]decan-8-ol (1,0 g, 4,14 mmol) en 20 ml de THF/ HCl 3 N (1:1) se agitó durante 1 hora a 50°C .

15 Después de enfriar hasta temperatura ambiente, la mezcla se trató con Na_2CO_3 hasta pH 8 y se extrajo tres veces con EtOAc. Las fases orgánicas combinadas se lavaron con una solución saturada de NaCl, se secaron (MgSO_4) y se concentraron dando 0,82 g (99%) del producto deseado. EM $(\text{M}+\text{H})^+ = 212,2$

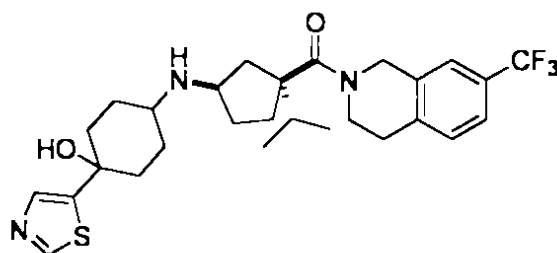
20

Etapas C

176
177

4-(((1R,3S)-3-isopropil-3-[[7-(trifluorometil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-
il]carbonil]ciclopentil)amino]-1-(5-metil-1,3-tiazol-2-il)ciclohexanol

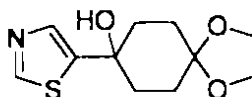
A una solución de sal TFA de (1R,3S)-3-isopropil-3-[[7-(trifluorometil)-3,4-
5 dihidroisoquinolin-2(1H)-il]carbonil]ciclopentanamina (40 mg, 0,1 mmol) de la
Etapa C-2 del Ejemplo 1 y 4-hidroxi-4-(5-metil-1,3-tiazol-2-il)ciclohexanona (32,6
mg, 0,15 mmol) en diclorometano (10 ml) se añadió trietilamina (31 µl, 0,22 mmol)
seguida de triacetoxiborohidruro de sodio (56 mg, 0,26 mmol) a temperatura
ambiente. Después de agitarse durante una noche, la mezcla se diluyó con
10 cloruro de metileno y se neutralizó con NaHCO₃. La fase orgánica se secó sobre
Na₂SO₄ y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre
sílice eluyendo con MeOH al 5%/CH₂Cl₂ dando dos isómeros (13 mg y 10 mg)
CL-EM calculada para C₂₉H₃₈F₃N₃O₂ S (M+H)⁺ 550, encontrado 550,2



15

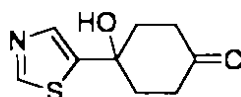
Ejemplo 9

4-(((1R,3S)-3-isopropil-3-[[7-(trifluorometil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-
il]carbonil]ciclopentil)amino)-1-(1,3-tiazol-5-il)ciclohexanol

17/6
12/8*Etapas A**8-(1,3-Tiazol-5-yl)-1,4-dioxaspiro[4,5]decan-8-ol*

5 Se añadió una solución de 2-trimetilsilil-tiazol (2,5 g, 15,89 mmol) en THF (20 ml) a una solución 1,6 M de n-butilitio en hexanos (11,9 ml, 19,07 mmol) a -78°C con agitación en N₂. Después de agitarse a -78°C durante media hora, se añadió una solución de mono-etilencetal de 1,4-ciclohexanodiona (2,48 g, 15,89 mmol) en THF (20 ml) a la solución por medio de una jeringa y la agitación continuó durante 1 hora a -78°C. Se añadieron agua (5 ml) y EtOAc y la mezcla de reacción se calentó a temperatura ambiente y se extrajo tres veces con EtOAc. Las fases orgánicas combinadas se secaron (MgSO₄), se filtraron y se cristalizaron en EtOAc dando 3,4 g (90%) del producto deseado. EM (M+H)⁺ = 242,1.

15

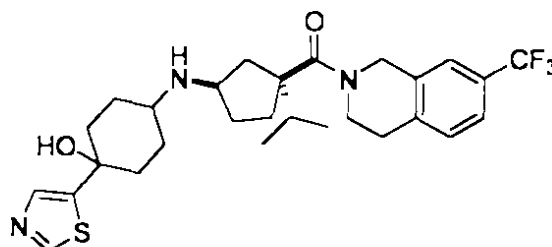
Etapas B*4-Hidroxi-4-(1,3-tiazol-5-yl)ciclohexanona*

20 A una solución de 8-(1,3-tiazol-5-yl)-1,4-dioxaspiro[4,5]decan-8-ol (0,95 g, 4,14 mmol) en THF (20 ml) se añadió una solución acuosa de HCl 3 N (10 ml). La mezcla se agitó durante 1 h a 50 °C. Después de enfriar hasta temperatura ambiente, la solución se trató con Na₂CO₃ hasta pH 8 y se extrajo tres veces con EtOAc. Las fases orgánicas combinadas se lavaron con una solución saturada de

177
134

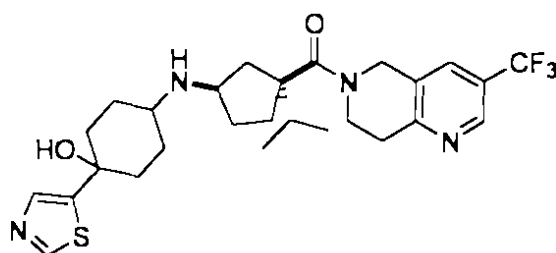
NaCl, se secaron (MgSO_4) y se concentraron dando 0,78 g (98%) del producto deseado $\text{EM (M+H)}^+ = 198,2$

Etapas C



4-(((1*R*,3*S*)-3-isopropil-3-[[7-(trifluorometil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1*H*)-il]carbonyl]ciclopentil)amino]-1-(1,3-tiazol-5-il)ciclohexanol

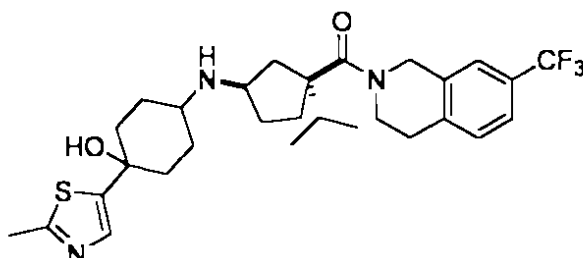
A una solución de sal TFA de (1*R*,3*S*)-3-isopropil-3-[[7-(trifluorometil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1*H*)-il]carbonyl]ciclopentanamina (30,0 mg, 0,0846 mmol) de la Etapa C-2 del Ejemplo 1 y 4-hidroxi-4-(1,3-tiazol-5-il)ciclohexanona (23,4 mg, 0,119 mmol) en diclorometano (8 ml) se añadió trietilamina (0,0238 ml, 0,169 mmol) seguida de triacetoxiborohidruro de sodio (42 mg, 0,20 mmol) a temperatura ambiente. Después de agitarse durante una noche, la mezcla se diluyó con diclorometano y se neutralizó con una solución saturada de NaHCO_3 . La fase orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre Na_2SO_4 y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice eluyendo con MeOH al 5%/CH₂Cl₂ dando dos isómeros CL-EM para ambos isómeros calculada para $\text{C}_{28}\text{H}_{36}\text{F}_3\text{N}_3\text{O}_2$ S $(\text{M+H})^+ 536$, encontrado 536,2

178
18

Ejemplo 10

4-(((1*R*,3*S*)-3-isopropil-3-([3-(trifluorometil)-7,8-dihidro-1,6-naftindin-6(5*H*)-il]carbonil)ciclopentil)amino]-1-(1,3-bazol-5-il)ciclohexanol

- 5 A una solución de (1*R*,3*S*)-3-isopropil-3-([3-(trifluorometil)-7,8-dihidro-1,6-naftindin-6(5*H*)-il]carbonil)ciclopentanamina (41 mg, 0,12 mmol) de la Etapa B-2 del Ejemplo 5, 4-hidroxi-4-(1,3-bazol-5-il)ciclohexanona (46 mg, 0,23 mmol) y trietilamina (0,064 ml, 0,46 mmol) en cloruro de metileno (10 ml) se añadió triacetoxiborohidruro de sodio (73 mg, 0,35 mmol) a temperatura ambiente. La
- 10 mezcla se agitó durante una noche, se diluyó con CH₂Cl₂ y se neutralizó con una solución saturada de NaHCO₃. La fase orgánica se lavó con agua y salmuera, se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice eluyendo con trietilamina al 0% a 5% en acetato de etilo dando dos isómeros. CL-EM para ambos isómeros calculada
- 15 para C₂₇H₃₅F₃N₄O₂ S (M+H)⁺ 537, encontrado 537,1.



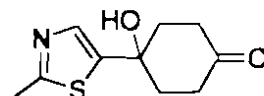
Ejemplo 11

17/9
18/1

4-(((1*R*,3*S*)-3-isopropil-3-([7-(trifluorometil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1*H*)-il]carbonil]ciclopentil)amino]-1-(2-metil-1,3-tiazol-5-il)ciclohexanol

Etapas A

5

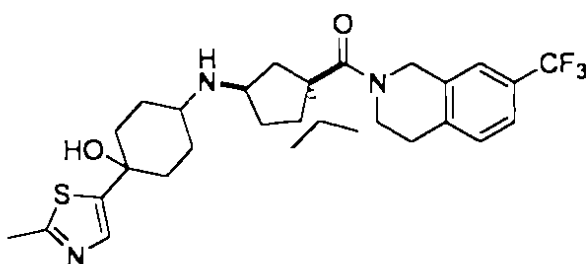


4-Hidroxi-(2-metil-1,3-tiazol-5-il)ciclohexanona

A una solución de 1,3-tiazol (1 g, 11,76 mmol) en THF (20 ml) a -78°C se añadió una solución 1,6 M de n-butilitrio (9 ml). Después de agitar a -78°C durante 1 hora, se añadió yodometano (1,7 g, 11,76 mmol). La agitación continuó a -78°C durante 3 horas antes de la adición de una solución 1,6 M de n-butilitrio (9 ml). Después de agitar a -78°C durante otra hora, se añadió mono-etilencetal de 1,4-ciclohexanodiona (1,8 g, 11,76 mmol) en THF (5 ml). La reacción se agitó durante otras 3 horas y se detuvo por adición de EtOAc y salmuera. La fase orgánica se separó, se lavó con salmuera, se secó sobre MgSO₄ y se concentró. La cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice eluyendo con EtOAc al 20% a 50%/hexanos proporcionó el cetal en forma de aceite. El aceite se disolvió en THF (5 ml) y HCl acuoso al 5% (10 ml). Después de agitarse a temperatura ambiente durante una noche, la solución se neutralizó con Na₂CO₃ y se extrajo tres veces con EtOAc. Los extractos se secaron sobre MgSO₄ y se concentraron dando el producto deseado (0,8 g, 30%). EM calculada para C₁₀H₁₃NO₂S (M+H)⁺ 212, encontrado 212,0.

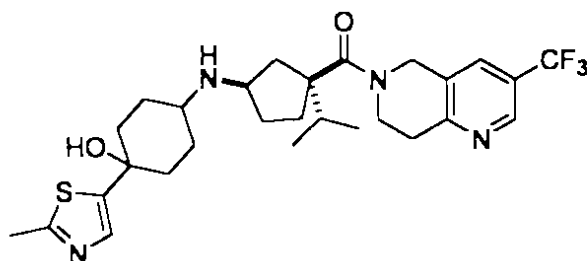
20

Etapas B

18/0
22/1

4-(((1R,3S)-3-isopropil-3-[[7-(trifluorometil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-
il]carbonil]ciclopentil)amino]-1-(2-metil-1,3-biazol-5-il)ciclohexanol

A una solución de sal TFA de (1R,3S)-3-isopropil-3-[[7-(trifluorometil)-3,4-
5 dihidroisoquinolin-2(1H)-il]carbonil]ciclopentanamina (30,0 mg, 0,0846 mmol) de la
Etapa C-2 del Ejemplo 1 y 4-hidroxi-4-(2-metil-1,3-biazol-5-il)ciclohexanona (25,1
mg, 0,119 mmol) en diclorometano (8 ml) se añadió trietilamina (0,0236 ml, 0,169
mmol) seguida de triacetoxiborohidruro de sodio (42 mg, 0,20 mmol) a
temperatura ambiente. Después de agitarse durante una noche, la mezcla se
10 inactivó por adición de una solución saturada de NaHCO₃. La solución resultante
se extrajo tres veces con CH₂Cl₂. Los extractos combinados se lavaron con
salmuera, se secaron sobre Na₂SO₄ y se concentraron. El residuo se purificó por
cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice eluyendo con MeOH al 5%/CH₂Cl₂
dando dos isómeros (15 y 12 mg). CL-EM para ambos isómeros calculada para
15 C₂₉H₃₈F₃N₃O₂ S (M+H)⁺ 550, encontrado 550,2



Ejemplo 12

181
183

4-(((1*R*,3*S*)-3-isopropil-3-[[3-(trifluorometil)-7,8-dihidro-1,6-naftindin-6(5*H*)-il]carbonil]ciclopentil)amino]-1-(2-metil-1,3-tiazol-5-il)ciclohexanol

A una solución de (1*R*,3*S*)-3-isopropil-3-[[3-(trifluorometil)-7,8-dihidro-1,6-naftindin-6(5*H*)-il]carbonil]ciclopentanamina (41 mg, 0,12 mmol) de la Etapa B-2
5 del Ejemplo 5, 4-hidroxi-4-(2-metil-1,3-tiazol-5-il)ciclohexanona (49 mg, 0,23 mmol) y trietilamina (0,064 ml, 0,46 mmol) en cloruro de metileno (10 ml) se añadió triacetoxiborohidruro de sodio (73 mg, 0,35 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante una noche y se inactivó por adición de una solución saturada de NaHCO₃. La solución resultante se extrajo
10 tres veces con CH₂Cl₂. Los extractos combinados se lavaron con agua y salmuera, se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se evaporaron a vacío. El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice eluyendo con trietilamina al 0% a 5% en acetato de etilo dando dos isómeros CL-EM para ambos isómeros calculada para C₂₈H₃₇F₃N₄O₂ S (M+H)⁺ 551, encontrado 551,3

15

Ejemplo A

Ensayos *in vitro* de CCR2

La capacidad de los compuestos novedosos de la invención para antagonizar la función del receptor de quimiocinas (por ejemplo, CCR2) puede
20 determinarse usando un ensayo de prueba y selección adecuado (por ejemplo, un ensayo de alto rendimiento). Por ejemplo, puede probarse un agente en un ensayo de acidificación extracelular, ensayo de flujo de calcio, ensayo de unión de ligando, ensayo de fosforilación, ensayo de internalización de receptor o ensayo de quimiotactismo (véanse, por ejemplo, Hesselgesser *et al.*, J Biol Chem
25 273(25) 15687-15692 (1998), los documentos WO 00/05265 y WO 98/02151)

18/1
12/1

En un ensayo adecuado, se usa una proteína CCR2 que puede aislarse de forma 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 unión (a, por ejemplo, un ligando o inhibidor), una actividad de señalización (por ejemplo, activación de una proteína G de mamífero, inducción del aumento rápido y transitorio en la concentración de calcio libre citosólico [Ca^{++}]_i, inducción de fosforilación de proteínas específica), función de respuesta celular (por ejemplo estimulación de quimiotactismo o liberación de un mediador inflamatorio por los leucocitos) y similares.

10 En un ejemplo de ensayo de unión, una composición que contiene una proteína CCR2 o una de sus variantes se mantiene en condiciones adecuadas para la unión. El receptor de CCR2 se pone en contacto con un compuesto para ensayar y se detecta o se mide la unión.

En un ejemplo de ensayo a base de células, se usan células que se aíslan de sangre periférica humana y expresan de forma constitutiva la proteína CCR2. De forma alternativa, una célula que se transfecta estable o transitoriamente con un vector o módulo de expresión que tiene una secuencia de ácido nucleico que codifica el receptor de CCR2, puede contemplarse como la fuente de la proteína CCR2. Las células se mantienen en condiciones apropiadas para la expresión del receptor y se ponen en contacto con un agente en condiciones apropiadas para que se de la unión. La unión puede detectarse usando técnicas convencionales. Por ejemplo, el alcance de la unión se puede determinar respecto a un control adecuado. También puede usarse en lugar de células completas una fracción celular, tal como una fracción de membrana, que contenga el receptor.

15

20

18P/6

La detección de la unión o formación del complejo en un ensayo puede detectarse directa o indirectamente. Por ejemplo, el agente puede marcarse con un marcador adecuado (por ejemplo, marcador fluorescente, marcador, marcador isotópico, marcador enzimático y similares) y la unión puede determinarse por
5 detección del marcador. Puede determinarse la unión específica y/o competitiva mediante estudios de competición o desplazamiento usando un ligando o un agente no marcado como competidor.

La actividad antagonista de CCR2 de los compuestos de la invención puede expresarse como la concentración de inhibidor requerida para un 50% de
10 inhibición (valores de CI_{50}) de la unión específica en ensayos de unión a receptor usando MCP-1 marcado con ^{125}I , como ligando, y células Mononucleares de sangre periférica (PBMC, Peripheral Blood Mononuclear Cells) preparadas a partir de sangre completa humana normal a través de centrifugación en gradiente de densidad. La unión específica se define preferiblemente como la unión total (por
15 ejemplo, cpm totales en filtros) menos la unión no específica. La unión no específica se define como la cantidad de cpm aun detectada en presencia de un exceso de competidor no marcado (por ejemplo, MCP-1).

Ejemplo B

20 Ensayo de unión

Se usaron PBMC humanas para ensayar compuestos de la invención en un ensayo de unión. Por ejemplo, se incubaron 200 000 a 500 000 células con MCP-1 marcado con ^{125}I 0,1 a 0,2 nM, con o sin competidor no marcado (MCP-1 10 nM) o diversas concentraciones de compuestos que se van a someter a ensayo.
25 El MCP-1 marcado con ^{125}I se preparó por procedimientos adecuados o se

182
186

compro a firmas comerciales (Perkin Elmer, Boston MA) Las reacciones de union se llevaron a cabo en 50 a 250 μ l de un tampón de unión constituido por HEPES 1 M, pH 7,2 y BSA (albumina de suero bovino) al 0,1%, durante 30 minutos a temperatura ambiente Las reacciones de unión finalizaron mediante la recolección de las membranas por filtrado rápido a través de filtros de fibra de vidno (Perkin Elmer), los cuales fueron empapados previamente en polietilenimina al 0,3% o en solución salina tamponada con fosfato (PBS) Los filtros se enjuagaron con aproximadamente 600 μ l de tampón de unión que contenía NaCl 0,5 M o PBS, después se secaron y la cantidad de radiactividad unida se determinó por recuento con un contador gamma (Perkin Elmer)

Segun este protocolo de ensayo de unión, los compuestos de la presente invención tienen valores CI_{50} de menos de aproximadamente 3000 nM

Ejemplo C

15 Ensayo de quimiotactismo

La capacidad de los compuestos de la invención para antagonizar la function CCR2 se determinó en un ensayo de quimiotactismo de leucocitos usando células mononucleares de sangre periférica humana 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 quimiotactismo (Neuro Probe) se calentó previamente también Se añadieron 400 μ l de MCP-1 10 nM calentado en el fondo de la cámara en todos los pocillos excepto en el control negative al que se habia añadido DMEM Se colocó un filtro de membrana de 8 micras (Neuro Probe) sobre la parte superior y se cerró la tapa de la cámara Se añadieron entonces células a los onficios en la

183
241

tapa de la cámara, los cuales estaban asociados a los pocillos de la cámara por debajo de la membrana filtradora. La cámara completa se incubó a 37°C, en CO₂ al 5% durante 30 minutos. Se sacaron entonces las células por aspiración, se abrió la tapa de la cámara y el filtro se retiró con cuidado. La parte superior del
5 filtro se lavó tres veces con PBS y la parte inferior se dejó intacta. El filtro se secó al aire y se tiñó con tinte Wright Geimsa (Sigma). Se hizo un recuento en los filtros por microscopía. Los pocillos de control negativo sirvieron como valor de fondo y se sustrajeron de todos los valores. La potencia antagonista se determinó comparando el número de células que migraron hacia el fondo de la
10 cámara en pocillos que contenían antagonista, con el número de células que migraron al fondo de la cámara en los pocillos control con MCP-1.

Según este ensayo de quimiotactismo, los compuestos de la invención tienen valores de CI₅₀ de menos de aproximadamente 3000 nM.

15 Para los expertos en la técnica resultarán evidentes diversas modificaciones de la invención, además de aquellas descritas en la presente memoria descriptiva, a partir de la descripción anterior. Se pretende que tales modificaciones caigan también dentro del alcance de las reivindicaciones adjuntas. Cada referencia, incluyendo patentes, solicitudes de patentes y
20 publicaciones citadas en la presente solicitud, se incorpora en su totalidad como referencia en la presente memoria descriptiva.

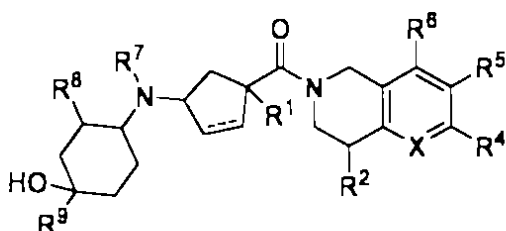
184
188

Habiendo descrito la invención como antecede, se declara como propiedad lo contenido en las siguientes

REIVINDICACIONES

5

1 Un compuesto de Fórmula I



I

o sales o profármacos farmacéuticamente aceptables del mismo, en la que

10

una línea discontinua indica un enlace opcional,

X es N, NO o CR³,

R¹ es alquilo C₁₋₈, (alquil C₀₋₈)-O-(alquilo C₁₋₈), (alquil C₀₋₈)-S-(alquilo C₁₋₈), (alquil C₀₋₈)-(cicloalquil C₃₋₇)-(alquilo C₀₋₈), OH, CO₂R¹⁰, heterociclilo, CN, NR¹⁰R¹², NSO₂R¹⁰, NCOR¹⁰, NCO₂R¹⁰, NCOR¹⁰, CR¹¹CO₂R¹⁰, CR¹¹OCOR¹⁰, o fenilo,

15

R² es H, OH, halo, alquilo C₁₋₃, NR¹⁰R¹², CO₂R¹⁰, CONR¹⁰R¹², NR¹⁰COR¹¹, OCONR¹⁰R¹², NR¹⁰CONR¹⁰R¹², heterociclilo, CN, NR¹⁰-SO₂-NR¹⁰R¹², NR¹⁰-SO₂-R¹², SO₂-NR¹⁰R¹² u oxo, en la que dicho alquilo C₁₋₃ está opcionalmente sustituido con 1 a 6 sustituyentes seleccionados de F y OH,

20

R³ es H, OH, halo, alquilo C₁₋₈, alcoxi C₁₋₈, NR¹⁰R¹¹, NR¹⁰CO₂R¹¹, NR¹⁰CONR¹⁰R¹¹, NR¹⁰SO₂NR¹⁰R¹¹, NR¹⁰-SO₂-R¹¹, heterociclilo, CN, CONR¹⁰R¹², CO₂R¹⁰, NO₂, SR¹⁰, SOR¹⁰, SO₂R¹⁰, o SO₂-NR¹⁰R¹¹,

R⁴ es H, alquilo C₁₋₆, CF₃, OCF₃, Cl, F, Br o fenilo,

185
189

R^5 es alquilo C_{1-8} , alcoxi C_{1-8} , $CO-($ alquilo $C_{1-8})$, toalcoxi C_{1-8} , pindilo, F, Cl, Br, cicloalquilo C_{4-8} , cicloalquilo C_{4-8} , fenilo, fenilo C_{3-6} , cicloalquilo C_{3-6} , cicloalquilo C_{3-6} , heterociclilo, CN o CO_2R^{10} , en la que dicho alquilo C_{1-8} esta opcionalmente sustituido con uno o más OH o F, en la que dicho alcoxi C_{1-8} , $CO-($ alquilo $C_{1-8})$ o toalcoxi C_{1-8} está opcionalmente sustituido con uno o más F, en la que dicho pindilo, fenilo o fenilo está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados de halo, CF_3 , alquilo C_{1-4} y CO_2R^{10} , en la que dicho cicloalquilo C_{3-6} o cicloalquilo C_{3-6} está opcionalmente sustituido con uno o más F,

10 R^6 es H, CF_3 , alquilo C_{1-8} , F, Cl o Br,

R^7 es H o alquilo C_{1-8} opcionalmente sustituido con 1-3 sustituyentes seleccionados de halo, OH, CO_2H , $CO_2-($ alquilo $C_{1-8})$ o alcoxi C_{1-3} ,

R^8 es H, alquilo C_{1-8} , F, alcoxi C_{1-3} , haloalcoxi C_{1-3} , cicloalquilo C_{3-8} , cicloalquilo C_{3-8} OH, CO_2R^{10} , $OCOR^{10}$, en la que dicho alquilo C_{1-8} está
15 opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados de F, alcoxi C_{1-3} , OH o CO_2R^{10} ,

o R^7 y R^8 forman juntos un grupo alquilenilo C_{2-4} o $-($ alquilo $C_{0-2})-O-($ alquilo $C_{1-3})-$ que actua como puente para formar un anillo de 5 a 7 miembros,

R^9 es heterociclilo opcionalmente sustituido con 1 a 4 sustituyentes
20 seleccionados de alquilo C_{1-6} , alquilenilo C_{2-6} , alquilenilo C_{2-6} , halo, haloalquilo C_{1-4} , CN, NO_2 , OR^{13} , SR^{13} , $C(O)R^{14}$, $C(O)OR^{13}$, $C(O)NR^{15}R^{16}$, $NR^{15}R^{16}$, $NR^{15}CONHR^{16}$, $NR^{15}C(O)R^{14}$, $NR^{15}C(O)OR^{13}$, $S(O)R^{14}$, $S(O)_2R^{14}$, $S(O)NR^{15}R^{16}$ o $SO_2NR^{15}R^{16}$,

R^{10} es H, alquilo C_{1-8} , bencilo, fenilo o cicloalquilo C_{3-6} , en la que dicho alquilo C_{1-8} , bencilo, fenilo o cicloalquilo C_{3-6} está opcionalmente sustituido con 1 a

186
190

3 sustituyentes seleccionados de halo, OH, alquilo C₁₋₃, alcoxi C₁₋₃, CO₂H, CO₂-
(alquilo C₁₋₆) y CF₃.

R¹¹ es H, OH, alquilo C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆, bencilo, fenilo o cicloalquilo C₃₋₆, en la
que dicho alquilo C₁₋₆, bencilo, fenilo o cicloalquilo C₃₋₆ está opcionalmente
5 sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados de halo, OH, alquilo C₁₋₃, alcoxi
C₁₋₃, CO₂H, CO₂-(alquilo C₁₋₆) y CF₃.

R¹² es H, alquilo C₁₋₆, bencilo, fenilo o cicloalquilo C₃₋₆, en la que dicho
alquilo C₁₋₆, bencilo, fenilo o cicloalquilo C₃₋₆ está opcionalmente sustituido con 1 a
3 sustituyentes seleccionados de halo, OH, alquilo C₁₋₃, alcoxi C₁₋₃, CO₂H, CO₂-
10 (alquilo C₁₋₆) y CF₃.

R¹³ y R¹⁴ son cada uno independientemente H, alquilo C₁₋₆, haloalquilo C₁₋₆,
alquenilo C₂₋₆, alquinilo C₂₋₆, anilo, cicloalquilo, anilalquilo o cicloalquilalquilo,

R¹⁵ y R¹⁶ son cada uno independientemente H, alquilo C₁₋₆, haloalquilo C₁₋₆,
alquenilo C₂₋₆, alquinilo C₂₋₆, anilo, cicloalquilo, anilalquilo o cicloalquilalquilo,

15 o R¹⁵ y R¹⁶ junto con el átomo de N al cual están unidos forman un grupo
heterociclilo de 4 a 6 miembros

2 El compuesto de la reivindicación 1, en el que X es N o NO

20 3 El compuesto de la reivindicación 1, en el que X es CR³

4 El compuesto de la reivindicación 1, en el que R¹ es alquilo C₁₋₆

5 El compuesto de la reivindicación 1, en el que R¹ es prop-2-ilo

25

187
191

- 6 El compuesto de la reivindicación 1, en el que R^2 es H, OH, halo o alquilo C_{1-3}
- 5 7 El compuesto de la reivindicación 1, en el que R^2 es H
- 8 El compuesto de la reivindicación 1, en el que R^3 es H, OH, halo o alquilo C_{1-8}
- 9 El compuesto de la reivindicación 1, en el que R^3 es H
- 10 10 El compuesto de la reivindicación 1, en el que R^4 es H
- 11 El compuesto de la reivindicación 1, en el que R^5 es alquilo C_{1-8} sustituido con 1-4 F
- 15 12 El compuesto de la reivindicación 1, en el que R^5 es CF_3
- 13 El compuesto de la reivindicación 1, en el que R^6 es H
- 20 14 El compuesto de la reivindicación 1, en el que R^7 es H
- 15 El compuesto de la reivindicación 1, en el que R^8 es H
- 16 El compuesto de la reivindicación 1, en el que R^9 es heteroanillo
- 25 opcionalmente sustituido con 1-4 sustituyentes seleccionados de alquilo C_{1-8} ,

148
142

alquenilo C₂₋₆, alquinilo C₂₋₆, halo, haloalquilo C₁₋₄, CN, NO₂, OR¹³, SR¹³, C(O)R¹⁴, C(O)OR¹³, C(O)NR¹⁵R¹⁶, NR¹⁵R¹⁶, NR¹⁵CONHR¹⁶, NR¹⁵C(O)R¹⁴, NR¹⁵C(O)OR¹³, S(O)R¹⁴, S(O)₂R¹⁴, S(O)NR¹⁵R¹⁶ o SO₂NR¹⁵R¹⁶

5 17 El compuesto de la reivindicación 16, en el que dicho heteroanillo es un heteroanillo de 5 o 6 miembros opcionalmente sustituido con 1-4 sustituyentes seleccionados de alquilo C₁₋₆, alquenilo C₂₋₆, alquinilo C₂₋₆, halo, haloalquilo C₁₋₄, CN, NO₂, OR¹³, SR¹³, C(O)R¹⁴, C(O)OR¹³, C(O)NR¹⁵R¹⁶, NR¹⁵R¹⁶, NR¹⁵CONHR¹⁶, NR¹⁵C(O)R¹⁴, NR¹⁵C(O)OR¹³, S(O)R¹⁴, S(O)₂R¹⁴, S(O)NR¹⁵R¹⁶ o SO₂NR¹⁵R¹⁶

10

18 El compuesto de la reivindicación 16, en el que dicho heteroanillo es pindilo, pinimidinilo, pirazinilo, pindazinilo o triazinilo, cada uno opcionalmente sustituido con 1-4 sustituyentes seleccionados de alquilo C₁₋₆, alquenilo C₂₋₆, alquinilo C₂₋₆, halo, haloalquilo C₁₋₄, CN, NO₂, OR¹³, SR¹³, C(O)R¹⁴, C(O)OR¹³, C(O)NR¹⁵R¹⁶, NR¹⁵R¹⁶, NR¹⁵CONHR¹⁶, NR¹⁵C(O)R¹⁴, NR¹⁵C(O)OR¹³, S(O)R¹⁴, S(O)₂R¹⁴, S(O)NR¹⁵R¹⁶ o SO₂NR¹⁵R¹⁶

15

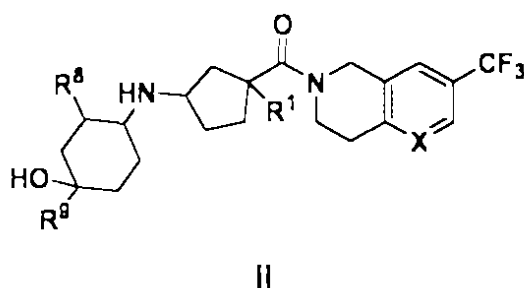
19 El compuesto de la reivindicación 16, en el que dicho heteroanillo es tienilo, furanilo, tiazolo, oxazolilo o imidazolilo, cada uno opcionalmente sustituido con 1-4 sustituyentes seleccionados de alquilo C₁₋₆, alquenilo C₂₋₆, alquinilo C₂₋₆, halo, haloalquilo C₁₋₄, CN, NO₂, OR¹³, SR¹³, C(O)R¹⁴, C(O)OR¹³, C(O)NR¹⁵R¹⁶, NR¹⁵R¹⁶, NR¹⁵CONHR¹⁶, NR¹⁵C(O)R¹⁴, NR¹⁵C(O)OR¹³, S(O)R¹⁴, S(O)₂R¹⁴, S(O)NR¹⁵R¹⁶ or SO₂NR¹⁵R¹⁶

20

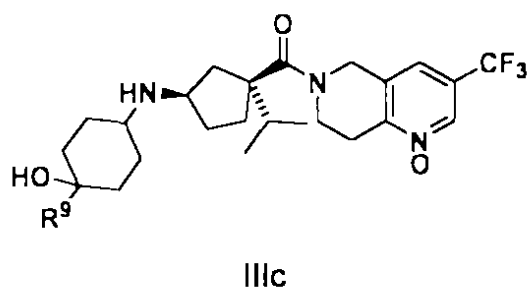
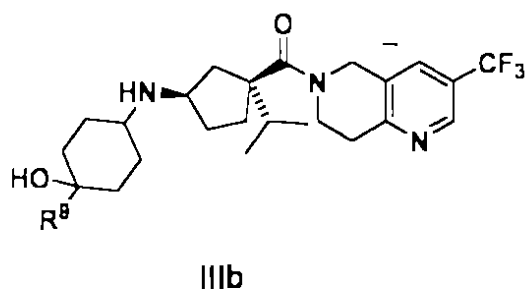
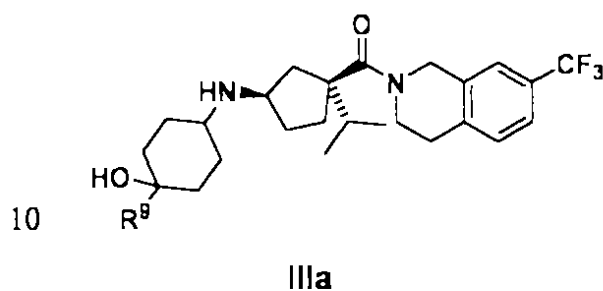
189
193

20 El compuesto de la reivindicación 16, en el que dicho heteroanillo es tiazolilo, oxazolilo, pirimidinilo o pindilo, cada uno opcionalmente sustituido con 1-3 F, Cl, Br, I, metilo, etilo, metoxi, etoxi o trifluorometilo

5 21 El compuesto de la reivindicación 1 que tiene Fórmula II



22 El compuesto de la reivindicación 1 que tiene Fórmula IIIa, IIIb o IIIc.



15 23 El compuesto de la reivindicación 1 seleccionado de
4-(((1*R*,3*S*)-3-isopropil-3-[[7-(trifluorometil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1*H*)-
il]carbonil]ciclopentil)amino]-1-pindin-2-il)ciclohexanol,

190
191

4-(((1*R*,3*S*)-3-isopropil-3-[[7-(trifluorometil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1*H*)-
il]carbonil]ciclopentil)amino]-1-(1,3-oxazol-2-il)ciclohexanol,

4-(((1*R*,3*S*)-3-isopropil-3-[[7-(trifluorometil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1*H*)-
il]carbonil]ciclopentil)amino]-1-pirimidin-2-il)ciclohexanol,

5 4-(((1*R*,3*S*)-3-isopropil-3-[[7-(trifluorometil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1*H*)-
il]carbonil]ciclopentil)amino]-1-(1,3-tiazol-2-il)ciclohexanol,

4-(((1*R*,3*S*)-3-isopropil-3-[[3-(trifluorometil)-7,8-dihidro-1,6-naftundin-6(5*H*)-
il]carbonil]ciclopentil)amino]-1-(1,3-tiazol-2-il)ciclohexanol,

10 4-(((1*R*,3*S*)-3-isopropil-3-[[7-(trifluorometil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1*H*)-
il]carbonil]ciclopentil)amino]-1-(4-metil-1,3-tiazol-2-il)ciclohexanol,

4-(((1*R*,3*S*)-3-isopropil-3-[[3-(trifluorometil)-7,8-dihidro-1,6-naftundin-6(5*H*)-
il]carbonil]ciclopentil)amino]-1-(4-metil-1,3-tiazol-2-il)ciclohexanol,

– 4-(((1*R*,3*S*)-3-isopropil-3-[[7-(trifluorometil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1*H*)-
il]carbonil]ciclopentil)amino]-1-(5-metil-1,3-tiazol-2-il)ciclohexanol,

15 4-(((1*R*,3*S*)-3-isopropil-3-[[7-(trifluorometil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1*H*)-
il]carbonil]ciclopentil)amino]-1-(1,3-tiazol-5-il)ciclohexanol,

4-(((1*R*,3*S*)-3-isopropil-3-[[3-(trifluorometil)-7,8-dihidro-1,6-naftundin-6(5*H*)-
il]carbonil]ciclopentil)amino]-1-(1,3-tiazol-5-il)ciclohexanol,

20 4-(((1*R*,3*S*)-3-isopropil-3-[[7-(trifluorometil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1*H*)-
il]carbonil]ciclopentil)amino]-1-(2-metil-1,3-tiazol-5-il)ciclohexanol, y

4-(((1*R*,3*S*)-3-isopropil-3-[[3-(trifluorometil)-7,8-dihidro-1,6-naftundin-6(5*H*)-
il]carbonil]ciclopentil)amino]-1-(2-metil-1,3-tiazol-5-il)ciclohexanol,

o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos

19/1/195

- 24 Una composición que comprende un compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 23 y un vehículo farmacéuticamente aceptable
- 25 Un procedimiento para modular la actividad de un receptor de quimiocinas
5 que comprende poner en contacto dicho receptor con un compuesto de una cualquiera de la reivindicaciones 1 a 23
- 26 El procedimiento de la reivindicación 25, en el que dicho receptor es CCR2
- 10 27 El procedimiento de la reivindicación 25, en el que dicha modulación corresponde a inhibición
- 28 Un procedimiento para tratar una enfermedad asociada a la expresión o actividad de un receptor de quimiocinas en un paciente que comprende
15 administrar a dicho paciente una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 23
- 29 El procedimiento de la reivindicación 28, en el que dicha enfermedad es una enfermedad inflamatoria o un trastorno inmune
- 20 30 El procedimiento de la reivindicación 28, en el que dicha enfermedad es artritis reumatoide, aterosclerosis, lupus, esclerosis múltiple, dolor neuropático, rechazo de trasplante, diabetes u obesidad

1/2
196

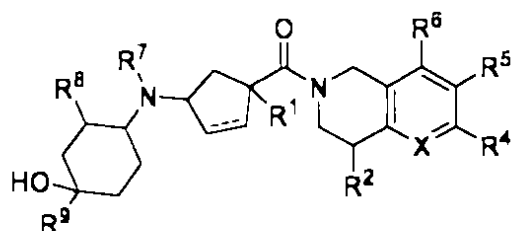
31 El procedimiento de la reivindicacion 28, en el que dicha enfermedad es
cáncer

32 El procedimiento de la reivindicacion 28 que comprende además la
5 administración de un antiinflamatorio

193
147

RESUMEN

La presente invención esta dirigida a compuestos de Fórmula I



5

I

los cuales son moduladores de receptores de quimiocinas. Los compuestos de la invención, y composiciones de los mismos, son útiles en el tratamiento de enfermedades relacionadas con la expresión y/o actividad de los receptores de

10

quimiocinas.

IN THE INTERNATIONAL BUREAU
SENT VIA COURIER

194
198
INCY0012-500 (PC19503A)

IN RE APPLICATION OF INCYTE CORPORATION
INTERNATIONAL APPLICATION NO PCT/US2005/016318
INTERNATIONAL FILING DATE 10 May 2005 (10 05 2005)
PRIORITY DATE(S) CLAIMED 11 May 2004 (11 05 2004)
FOR 3-(4-
HETEROARYLCYCLOHEXYLAMINO)CYCLOPENTANECARBOXAMIDES AS
MODULATORS OF CHEMOKINE RECEPTORS
OUR REF INCY0012-500 (PC19503A)

International Bureau of WIPO
PCT Receiving Office Section
34, chemin des Colombettes
1211 Geneva 20, Switzerland

ATTENTION Bert Beijer

24 August 2006

REQUEST TO CORRECT DEFECTS

RE REQUEST TO CORRECT COVER SHEET OF PUBLICATION (WO 2005/115392
A3 (54) Title. CORRECT TYPO IN TITLE

Please correct the typo in one word of the Title in (54) Title on cover sheet of publication as follows

<u>INCORRECT</u>	CYCLOPENTANECARBOXYAMIDES
<u>CORRECT</u>	CYCLOPENTANECARBOXAMIDES

Please refer to attached copy of the first sheet of the original PCT Request (Form PCT/RO/101) (first sheet)

Respectfully submitted,

Grover F Fuller Jr

Date 24 August 2006

Grover F Fuller Jr
Authorized Attorney

Pfizer Inc
201 Tabor Road
Morris Plains, New Jersey 07950
United States of America

CORRECTED VERSION

(19) World Intellectual Property Organization
International Bureau



(43) International Publication Date
8 December 2005 (08.12.2005)

PCT

(10) International Publication Number
WO 2005/115392 A3

(51) International Patent Classification¹ A61K 31/47
C07D 217/00

(21) International Application Number
PCT/US2005/016318

(22) International Filing Date 10 May 2005 (10.05.2005)

(25) Filing Language English

(26) Publication Language English

(30) Priority Data
60569,947 11 May 2004 (11.05.2004) US

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

(84) Designated States (unless otherwise indicated, for every kind of regional protection available): ARIPO (BW, GH, GM, KE, LB, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), Eurasian (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), European (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, MC, NL, PL, PT, RO, SE, SI, SK, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

(71) Applicant (for all designated States except US): INCYTE CORPORATION [US/US]; Experimental Station Building 336, Route 141 & Henry Clay Road, Wilmington, DE 19880 (US).

(72) Inventors; and

(73) Inventors/Applicants (for US only): XUE, Chen Biao [US/US], 11 Ryndell Court, Hockessin, DE 19707 (US); ZHENG, Changsheng [US/US], 4 Chantry Lane, Wilmington, DE 19803 (US); CAO, Guifeng [CN/US], 129-B Chestnut Crossing Drive, Newark, DE 19713 (US); FENG, Hao [CN/US], 600 Christopher Lane, Aston, PA 19014 (US); XIA, Michael [US/US], 410 Harrison Drive, Hockessin, DE 19707 (US); ANAND, Rajan [KE/US], Apartment B, 907 Clolster Road, Apt B, Wilmington, DE 19809 (US); GLENN, Joseph [US/US], 99 Fox Meadow Drive, Sicklerville, NJ 08081 (US); METCALF, Brian [US/US], 297 Lakefield Place, Moraga, CA 94556 (US).

(74) Agents: GODDARD, Christine, A., Cozen O'Connor P.C., 1900 Market Street, Philadelphia, PA 19103 (US).

Published:
— with international search report

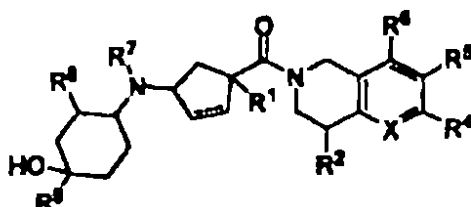
(88) Date of publication of the international search report:
2 February 2006

(48) Date of publication of this corrected version:
9 March 2006

(15) Information about Correction:
see PCT Gazette No. 10/2006 of 9 March 2006, Section II

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.

(54) Title: 3-(4-HETEROARYLCYCLOHEXYLAMINO) CYCLOPENTANECARBOXYAMIDES AS MODULATORS OF CHEMOKINE RECEPTORS



(I)

(57) Abstract: The present invention is directed to compounds of Formula (I) which are modulators of chemokine receptors. The compounds of the invention, and compositions thereof are useful in the treatment of diseases related to chemokine receptor expression and/or activity.

1962

PCT

REQUEST

The undersigned requests that the present international application be processed according to the Patent Cooperation Treaty

For receiving Office use only

International Application No.

International Filing Date

Name of receiving Office and "PCT International Application"

Applicant's or agent's file reference
(if desired) (12 characters maximum) INCY0012-500

Box No. I TITLE OF INVENTION
3-(4-HETEROARYLCYCLOHEXYLAMINO)CYCLOPENTANECARBOXAMIDES AS
MODULATORS OF CHEMOKINE RECEPTORS

Box No. II APPLICANT

☐ This person is also inventor

Name and address. (Family name followed by given names, for a legal entity, full official designation. The address must include postal code and name of country. The country of the address indicated in this box is the applicant's State (that is, country) of residence (if no State of residence is indicated below.)

INCYTE CORPORATION
Experimental Station, Building 338
Route 141 & Henry Clay Road
Wilmington, Delaware 19880
US

Telephone No.
302-498-8700

Facsimile No.
302-425-2750

Teleprinter No.

Applicant's registration No. with the Office

State (that is, country) of nationality:
US

State (that is, country) of residence:
US

This person is applicant
for the purposes of:

☐ all designated
States

☒ all designated States except
the United States of America

☐ the United States
of America only

☐ the States indicated in
the Supplementary List

Box No. III FURTHER APPLICANT(S) AND/OR (FURTHER) INVENTOR(S)

Name and address. (Family name followed by given names, for a legal entity, full official designation. The address must include postal code and name of country. The country of the address indicated in this box is the applicant's State (that is, country) of residence (if no State of residence is indicated below.)

XUE, Chu-Biao
11 Rivendell Court
Hockessin, Delaware 19707
US

This person is:

☐ applicant only

☒ applicant and inventor

☐ inventor only (if this check-box is
marked, do not fill in below.)

Applicant's registration No. with the Office

State (that is, country) of nationality:
US

State (that is, country) of residence:
US

This person is applicant
for the purposes of:

☐ all designated
States

☐ all designated States except
the United States of America

☒ the United States
of America only

☐ the States indicated in
the Supplementary List

☒ Further applicants and/or (further) inventors are indicated on a continuation sheet.

Box No. IV AGENT OR COMMON REPRESENTATIVE; OR ADDRESS FOR CORRESPONDENCE

The person identified below is hereby/has been appointed to act on behalf
of the applicant(s) before the competent International Authorities as:

☒ agent

☐ common
representative

Name and address. (Family name followed by given names, for a legal entity, full official designation. The address must include postal code and name of country.)

GODDARD, Christine A.
Cozen O'Connor, P C
1900 Market Street
Philadelphia, Pennsylvania 19103
US

Telephone No.
215-685-2191

Facsimile No.
215-685-2013

Teleprinter No.

Agent's registration No. with the Office
46,731

☐ Address for correspondence. Mark this check-box where no agent or common representative is/has been appointed and the
agent above is used instead to indicate a special address to which correspondence should be sent.



REQUISITOS MINIMOS PARA ADMISION A TRAMITE
PCT

PATENTE DE INVENCION



MODELO DE UTILIDAD []

- ◆ Indicación de que se solicita la concesión de una patente [✓]
- ◆ Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud [✓]
- ◆ Descripción de la invención [✓]
- ◆ Dibujos de ser estos pertinentes [✓]
- ◆ Comprobante de pago de las tasas establecidas [✓]

COMPLETA []

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 []

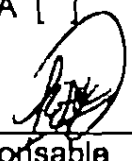
INCOMPLETA []

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 Nov 03 de 2006

Camara 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

202

REPUBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

Folio 188

2020
Bogotá D C ,

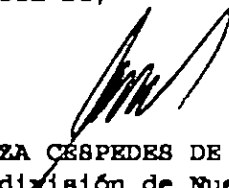
Doctor(a)
OLARTE GARCIA CARLOS REINALDO
Apoderado(a) y/o Representante de
INCYTE CORPORATION

REFERENCIA	Radicación No	06 112541
	Solicitud internacional	PCT/US2005/016318
	Fecha inicio fase nacional	11/12/2006
	Trámite	11
	Evento	378
	Actuación	416
	Oficio No	2373
	Folios	1

Teniendo en cuenta que la solicitud de privilegio de patente que se tramita bajo el expediente indicado en la referencia, reúne los requisitos de forma establecidos en la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina, el Tratado de Cooperación en Materia de Patentes (PCT), el Reglamento y la Circular Única de la Superintendencia de Industria y Comercio, se envía el extracto de la solicitud a la Oficina de Comunicaciones para efecto de su publicación en la Gaceta de Propiedad Industrial

Cúmplase
Dado en Bogotá DC,

26 DIC 2006


ALIX CARMENZA CESPEDES DE VERGEL
Jefe de la división de Nuevas Creaciones

aalvarado