



19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

11 Número de publicación: **2 350 836**

51 Int. Cl.:

C07C 233/05 (2006.01)

C07C 261/00 (2006.01)

A61K 31/16 (2006.01)

A61K 31/27 (2006.01)

A61P 29/00 (2006.01)

A61P 37/00 (2006.01)

A61P 37/08 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Número de solicitud europea: **04751047 .4**

96 Fecha de presentación : **30.04.2004**

97 Número de publicación de la solicitud: **1617803**

97 Fecha de publicación de la solicitud: **25.01.2006**

54

Título: **Malonamidas y derivados de malonamidas como moduladores de la actividad de los receptores de la quimiocina.**

30

Prioridad: **01.05.2003 US 467028 P**

73

Titular/es: **BRISTOL-MYERS SQUIBB COMPANY**
Route 206 and Province Line Road
Princeton, New Jersey 08543-4000, US

45

Fecha de publicación de la mención BOPI:
27.01.2011

72

Inventor/es: **Carter, Percy**

45

Fecha de la publicación del folleto de la patente:
27.01.2011

74

Agente: **Carpintero López, Mario**

ES 2 350 836 T3

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

Descripción**Campo de la invención**

La presente invención se refiere en general a moduladores de la actividad de los receptores de la quimiocina, a las composiciones farmacéuticas que contienen los mismos, y los usos de los mismos como agentes para el tratamiento y la prevención de las enfermedades inflamatorias, enfermedades alérgicas y autoinmunes, y en particular, asma, artritis reumatoide, aterosclerosis, y esclerosis múltiple.

Antecedentes de la Invención

Las quimiocinas son citocinas quimotácticas de peso molecular 6-15 kDa, que se liberan por una amplia variedad de células para atraer y activar, entre otros tipos de células, macrófagos, linfocitos T y B, eosinófilos, basófilos y neutrófilos (revisado en: Luster, New Eng. J. Med. 1998, 338, 436-445 y Rollins, Blood 1997, 90, 909-928). Existen dos tipos principales de quimiocinas, CXC y CC, dependiendo de si las dos primeras cisteínas en la secuencia de aminoácidos están separadas por un único aminoácido (CXC) o están adyacentes (CC). Las quimiocinas CXC, tales como interleucina-8 (IL-8), la proteína-2 activadora de neutrófilos (NAP-2) y la proteína de actividad estimuladora del crecimiento del melanoma (MGSA) son quimiotácticas principalmente para los neutrófilos y los linfocitos T, mientras que las quimiocinas CC, tales como RANTES, MIP-1 α , MIP-1 β , las proteínas quimiotácticas de los monocitos (MCP-1, MCP-2, MCP-3, MCP-4, y MCP-5) y las eotaxinas (-1 y -2) son quimiotácticas para, entre otros tipos de células, macrófagos, linfocitos T, eosinófilos, células dendríticas, y basófilos. Existen también las quimiocinas linfotactina-1, linfotactina-2 (ambas quimiocinas C), y frantalcina (una quimiocina CX₃C) que no están comprendidas en cualquiera de las principales subfamilias de quimiocinas.

Las quimiocinas se unen a receptores superficiales celulares específicos que pertenecen a la familia de las proteínas de la región transmembrana siete acoplada a la proteína G (revisado en Horuk, Trends Pharm. Sci. 1994, 15, 159-165) que se denominan "receptores de las quimiocinas". En la unión a sus receptores análogos, los receptores de las quimiocinas transducen una señal intracelular que se piensa que está asociada a las proteínas G triméricas, dando como resultado, entre otras respuestas, un rápido incremento en la concentración de calcio intracelular, cambios en la forma de las células, un incremento de expresión de las moléculas de adhesión celular, desgranulación, y la promoción de la migración celular. Existen al menos diez receptores de las quimiocinas humanas que se unen o responden a las quimiocinas CC con los siguientes modelos característicos (revisados en Zlotnik y Oshie Immunity 2000, 12, 121): CCR-1 (o "CKR-1" o "CC-CKR-1") [MIP-1 α , MCP-3, MCP-4, RANTES] (Ben-Barruch, y col., Cell 1993, 72, 415-425, y Luster, New Eng. J. Med. 1998, 338, 436-445); CCR-2A y CCR-2B (o "CKR-2A"/"CKR-2B" o "CC-

CKR-2A"/"CC-CKR-2B") [MCP-1, MCP-2, MCP-3, MCP-4, MCP-5] (Charo, y col., Proc. Natl. Acad. Sci. USA 1994, 91, 2752-2756, y Luster, New Eng. J. Med. 1998, 338, 436-445); CCR-3 (o "CKR-3" o "CC-CKR-3") [eotaxina-1, eotaxina-2, RANTES, MCP-3, MCP-4] (Combadiere, y col., J. Biol. Chem. 1995, 270, 16491-16494, y Luster, New Eng. J. Med. 1998, 338, 436-445); CCR-4 (o "CKR-4" o "CC-CKR-4") [TARC, MDC] (Power, y col., J. Biol. Chem. 1995, 270, 19495-19500, y Luster, New Eng. J. Med. 1998, 338, 436-445); CCR-5 (o "CKR-5" o "CC-CKR-5") [MIP-1 α , RANTES, MIP-1 β] (Sanson, y col., Biochemistry 1996, 35, 3362-3367); CCR-6 (o "CKR-6" o "CC-CKR-6") [LARC] (Baba, y col., J. Biol. Chem. 1997, 272, 14893-14898); CCR-7 (o "CKR-7" o "CC-CKR-7") [ELC] (Yoshie y col., J. Leukoc. Biol. 1997, 62, 634-644); CCR-8 (o "CKR-8" o "CC-CKR-8") [I-309] (Napolitano y col., J. Immunol., 1996, 157, 2759-2763); CCR-10 (o "CKR-10" o "CC-CKR-10") [MCP-1, MCP-3] (Bonini, y col., DNA and Cell Biol. 1997, 16, 1249-1256); y CCR-11 [MCP-1, MCP-2, y MCP-4] (Schweickert, y col., J. Biol. Chem. 2000, 275, 90550).

Adicionalmente a los receptores de las quimiocinas de mamíferos, los citomegalovirus de mamíferos, virus del herpes y virus de la viruela han demostrado expresar, en células infectadas, proteínas con las propiedades de unión de los receptores de las quimiocinas (revisado en: Wells y Schwartz, Curr. Opin. Biotech. 1997, 8, 741-748). Las quimiocinas CC humanas, tales como RANTES y MCP-3, pueden producir una movilización rápida del calcio mediante estos receptores codificados víricamente. La expresión del receptor puede ser permisiva para la infección, permitiendo la subversión de la supervivencia del sistema inmune normal y la respuesta a la infección. Adicionalmente, los receptores de las quimiocinas humanas, tales como CXCR4, CCR2, CCR3, CCR5 y CCR8, pueden actuar como correceptores de la infección en células de mamíferos por microbios como con, por ejemplo, los virus de la inmunodeficiencia humana (VIH).

Se ha implicado a las quimiocinas y a sus receptores análogos como importantes mediadores de los trastornos y enfermedades inflamatorias, infecciosas, e inmunoregulatoras, incluyendo el asma y las enfermedades alérgicas, así como las patologías autoinmunes tales como artritis reumatoide y aterosclerosis (revisado en: P. H. Carter, Current Opinion in Chemical Biology 2002, 6, 510; Trivedi, y col, Ann. Reports Med. Chem. 2000, 35, 191; Saunders y Tarby, Drug Disc. Today 1999, 4, 80; Premack y Schall, Nature Medicine 1996, 2, 1174). Por ejemplo, la quimiocina monocito quimioattractora-1 (MCP-1) y su receptor, el Receptor 2 de las Quimiocinas CC (CCR-2) juegan un papel clave en la atracción de leucocitos en los sitios de la inflamación y posteriormente, en la activación de estas células. Cuando la quimiocina MCP-1 se une a CCR-2, induce un rápido incremento en la concentración de calcio intracelular, un incremento de la expresión de las moléculas de adhesión celular, las desgranulación celular, y la promoción de la migración de leucocitos. Se ha proporcionado la demostración de la importancia de la interacción de MCP-1/CCR-2 mediante experimentos con ratones modificados genéticamente. Los ratones

MCP-1^{-/-} tuvieron recuentos normales de leucocitos y macrófagos, pero fueron incapaces de incorporar monocitos en los sitios de la inflamación tras algunos tipos diferentes de estímulos inmunes (Bao Lu, y col., J. Exp. Med. 1998, 187, 601). Igualmente, los ratones CCR-2^{-/-} fueron incapaces de incorporar monocitos o de producir interferón- γ cuando se estimularon con diversos agentes exógenos; además, los leucocitos de ratones completos CCR-2 no migran en respuesta a MCP-1 (Landin Boring, y col., J. Clin. Invest. 1997, 100, 2552), lo que demuestra por tanto la especificidad de la interacción MCP-1/CCR-2. Otros dos grupos han informado independientemente de resultados equivalentes con diferentes estirpes de ratones CCR-2^{-/-} (William A. Kuziel, y col., Proc. Natl. Acad. Sci. USA 1997, 94, 12053, y Takao Kurihara, y col., J. Exp. Med. 1997, 186, 1757). Es digna de atención la viabilidad y la salud generalmente normal de los animales MCP-1^{-/-} y CCR-2^{-/-}, en los que la perturbación de la interacción de MCP-1/CCR-2 no induce crisis fisiológica. Tomados en conjunto, estos datos conducen a la conclusión de que las moléculas que bloquean las acciones de MCP-1 podrían ser útiles en el tratamiento de numerosas enfermedades inflamatorias y autoinmunes. Se ha validado ahora esta hipótesis en numerosos modelos de diferentes enfermedades animales, tal como se describe a continuación.

Se sabe que MCP-1 está regulada por exceso en pacientes con artritis reumatoide (Alisa Koch, et al., J. Clin. Invest. 1992, 90, 772 - 779).. Además, algunos estudios han demostrado el potencial valor terapéutico del antagonismo de la interacción de MCP-1/CCR-2 en el tratamiento de la artritis reumatoide. Una vacuna de ADN que codificaba MCP-1 demostró recientemente mejorar la artritis crónica inducida por poliadyuvantes en ratas (Sawsan Youssef, y col., J. Clin. Invest. 2000, 106, 361). Igualmente, se podrían controlar los síntomas de las enfermedades inflamatorias mediante la administración directa de anticuerpos en ratas MCP-1 con artritis inducida por colágeno (Hiroomi Ogata, y col., J. Pathol. 1997, 182, 106), o la artritis inducida por la pared de las células estreptocóccicas (Ralph C. Schimmer, y col., J. Immunol. 1998, 160, 1466). Quizá más significativamente un péptido antagonista de MCP-1, MCP-1 (9-76), demostró evitar el comienzo de la enfermedad y reducir los síntomas (dependiendo del tiempo de administración) en el modelo de artritis de ratón MRL-lpr (Jiang-Hong Gong, y col., J. Exp. Med. 1997, 186, 131).

Se sabe que MCP-1 está regulada por exceso en lesiones ateroscleróticas, y se ha demostrado que los niveles en circulación de MCP-1, que se reducen mediante el tratamiento con agentes terapéuticos, juegan un papel en la progresión de la enfermedad (Abdolreza Rezaie-Majd, y col, Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol. 2002, 22, 1194 -1199). Cuatro estudios clave han demostrado el potencial valor terapéutico del antagonismo de la interacción de MCP-1/CCR-2 en el tratamiento de la aterosclerosis. Por ejemplo, cuando se aparearon ratones MCP-1^{-/-} con ratones deficientes en el receptor de LDL, se observó una reducción del 83 % en la deposición de lípidos aórticos (Long Gu, y col., Mol. Cell 1998, 2, 275). De forma similar, cuando se suprimió

genéticamente MCP-1 de ratones que ya expresaban la apolipoproteína B humana por exceso, los ratones resultantes se protegieron de la formación de la lesión aterosclerótica con respecto a los ratones control MCP-1 +/+ apoB (Jennifa Gosling, y col., J. Clin. Invest. 1999, 103, 773). Igualmente, cuando se cruzaron ratones CCR2 -/- con ratones con apolipoproteína E -/-, se observó una significativa disminución en la incidencia de lesiones ateroscleróticas (Landin, Boring y col., Nature 1998, 394, 894) y se incrementó la estabilidad de la placa (W. Ni, y col. Circulation 2001, 103, 2096 - 2101).

Se sabe que MCP-1 está regulada por exceso en la esclerosis múltiple humana, y se ha demostrado que una terapia eficaz con interferón b-1b reduce la expresión de MCP-1 en células mononucleares de la sangre periférica, sugiriendo que MCP-1 juega un papel en la progresión de la enfermedad (Carla Iarlori, y col., J. Neuroimmunol. 2002, 123, 170 - 179). Otros estudios han demostrado el potencial valor terapéutico del antagonismo de la interacción de MCP-1/CCR-2 en el tratamiento de la esclerosis múltiple; Se han demostrado todos estos estudios en la encefalomiелitis autoinmune experimental (EAE), el modelo animal convencional de la esclerosis múltiple. La administración de anticuerpos de MCP-1 a animales con EAE disminuye significativamente la recaída de la enfermedad (K. J. Kennedy, y col., J. Neuroimmunol. 1998, 92, 98). Además, dos recientes informes han mostrado ahora que los ratones CCR-2 -/- son resistentes a EAE (Brian T. Fife, y col., J. Exp. Med. 2000, 192, 899; Leonid Izikson, y col., J. Exp. Med. 2000, 192, 1075).

Se sabe que MCP-1 está regulada por exceso en pacientes que desarrollan síndrome obliterante bronquiolítico tras trasplante de pulmón (Martine Reynaud-Gaubert, y col., J. of Heart and Lung Transplant., 2002, 21, 721 - 730; John Belperio, y col., J. Clin. Invest. 2001, 108, 547 - 556). En un modelo de murino del síndrome obliterante bronquiolítico, la administración de un anticuerpo de MCP-1 conduce a la atenuación de la obliteración de las vías aéreas; Igualmente, ratones CCR-2 -/- fueron resistentes a la obliteración de las vías aéreas en este mismo modelo (John Belperio, y col., J. Clin. Invest. 2001, 108, 547 - 556). Estos datos sugieren que el antagonismo de MCP-1/CCR-2 puede ser beneficioso en el tratamiento del rechazo de órganos tras trasplante.

Otros estudios han demostrado el potencial valor terapéutico de la interacción de MCP-1/CCR-2 en el tratamiento del asma. El secuestro de MCP-1 con un anticuerpo neutralizante en ratones estimulados con ovoalbúmina dio como resultado una marcada disminución en la hipersensibilidad e inflamación bronquial (Jose-Angel Gonzalo, y col., J. Exp. Med. 1998, 188, 157). Esto probó que era posible reducir la inflamación alérgica de las vías aéreas en ratones estimulados con huevos de *Schistosoma mansoni* mediante la administración de anticuerpos de MCP-1 (Nicholas W. Lukacs, y col., J. Immunol. 1997, 158, 4398). Consistente con esto, ratones

MCP-1 $-/-$ mostraron una reducida respuesta al estímulo con huevos de *Schistosoma mansoni* (Bao Lu, y col., J. Exp. Med. 1998, 187, 601).

Otros estudios han demostrado el potencial valor terapéutico del antagonismo de la interacción de MCP-1/CCR-2 en el tratamiento de la enfermedad renal. La administración de anticuerpos de MCP-1 en un modelo de murino de glomerulonefritis dio como resultado una marcada disminución en la formación glomerular crescente y en la deposición de colágeno de tipo I (Clare M. Lloyd, y col., J. Exp. Med. 1997, 185, 1371). Adicionalmente, ratones MCP-1 $-/-$ con nefritis inducida por suero nefrotóxico mostraron daño tubular significativamente menor que sus contrapartes MCP-1 $+/+$ (Gregory H. Tesch, y col., J. Clin. Invest. 1999, 103, 73).

Un estudio ha demostrado el potencial valor terapéutico del antagonismo de la interacción de MCP-1 /CCR-2 en el tratamiento del lupus sistémico eritematoso. El cruce de ratones MCP-1 $-/-$ con ratones MRL-*FAS*^{pr} – el último de los cuales tiene una enfermedad autoinmune fatal que es análoga a la del lupus sistémico eritematoso humano – da como resultado ratones que tienen menos enfermedad y supervivencia más larga que la de los ratones MRL-*FAS*^{pr} naturales (Gregory H. Tesch, y col., J. Exp. Med. 1999, 190, 1813).

Un estudio ha demostrado el potencial valor terapéutico del antagonismo de la interacción de MCP-1/CCR-2 en el tratamiento de la colitis. Se protegieron ratones CCR-2 $-/-$ de los efectos de la colitis inducida por sulfato de dextrano sodio (Pietro G. Andres, y col., J. Immunol. 2000, 164, 6303).

Un estudio ha demostrado el potencial valor terapéutico del antagonismo de la interacción de MCP-1/CCR-2 en el tratamiento de la alveolitis. Cuando se trataron intravenosamente ratas con lesión pulmonar inmunocompleja de IgA con anticuerpos estimulados contra MCP-1 de rata (JE), se aliviaron parcialmente los síntomas de la alveolitis (Michael L. Jones, y col., J. Immunol. 1992, 149, 2147).

Un estudio ha demostrado el potencial valor terapéutico del antagonismo de la interacción de MCP-1/CCR-2 en el tratamiento del cáncer. Cuando ratones inmunodeficientes que soportaban células de carcinoma de mama humano se trataron con un anticuerpo dirigido contra MCP-1, se observaron inhibición de la micrometástasis pulmonar y aumento de la supervivencia (Rosalba Salcedo, et al., Blood 2000, 96, 34 - 40).

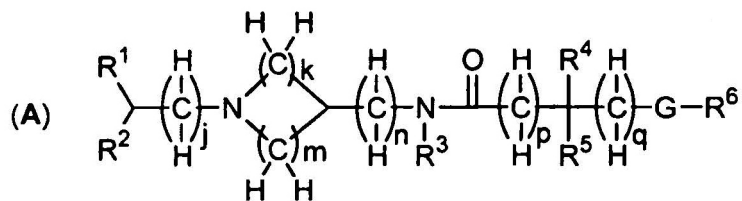
Un estudio ha demostrado el potencial valor terapéutico del antagonismo de la interacción de MCP-1/CCR-2 en el tratamiento de la restenosis. Ratones deficientes en CCR-2 mostraron reducciones en el área de la íntima y en la relación íntima/media (con respecto a compañeros de camada naturales) tras lesión de la arteria femoral (Mercede Roque, y col. Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol. 2002, 22, 554 - 559).

Otros estudios han proporcionado evidencias de que MCP-1 se expresa por exceso en

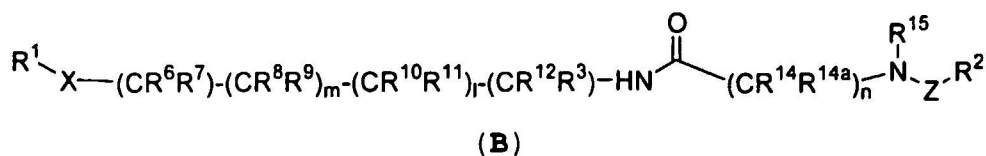
diversos estados de enfermedad no mencionados anteriormente. Estos informes proporcionan evidencias correlativas que los antagonistas de MCP-1 podrían ser útiles agentes terapéuticos para dichas enfermedades. Dos informes describen la expresión por exceso de MCP-1 en las células epiteliales intestinales y la mucosa del intestino de pacientes con enfermedad inflamatoria del intestino (H. C. Reinecker, y col., *Gastroenterology* 1995, 108, 40, y Michael C. Grimm, y col., *J. Leukoc. Biol.* 1996, 59, 804). Dos informes describen la expresión por exceso de ratas MCP-1 con trauma cerebral inducido (J. S. King, y col., *J. Neuroimmunol.* 1994, 56, 127, y Joan W. Berman, y col., *J. Immunol.* 1996, 156, 3017). Otro estudio ha demostrado la expresión por exceso de MCP-1 en aloinjertos cardíacos de roedores, sugiriendo un papel de MCP-1 en la patogénesis de la arterioesclerosis por trasplante arteriosclerosis (Mary E. Russell, y col. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 1993, 90, 6086). Se ha señalado la expresión por exceso de MCP-1 en células epiteliales pulmonares de pacientes con fibrosis pulmonar idiopática (Harry N. Antoniades, y col., *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 1992, 89, 5371). De forma similar, se ha señalado la expresión por exceso de MCP-1 en la piel de pacientes con psoriasis (M. Deleuran, y col., *J. Dermatol. Sci.* 1996, 13, 228, y R. Gillitzer, y col., *J. Invest. Dermatol.* 1993, 101, 127). Finalmente, un reciente informe ha mostrado que MCP-1 se expresa por exceso en los cerebros y el fluido cerebroespinal de pacientes con demencia asociadas a VIH-1 (Alfredo Garzino-Demo, documento WO 99/46991).

Debe señalarse también que se ha implicado a CCR-2 como correceptor de algunas cepas de VIH (B. J. Doranz, y col., *Cell* 1996, 85, 1149). Se ha determinado también que el uso de CCR-2 como correceptor de VIH puede estar correlacionado con la progresión de la enfermedad (Ruth I. Connor, y col., *J. Exp. Med.* 1997, 185, 621). Este hallazgo es consistente con el reciente hallazgo de que la presencia de un mutante de CCR-2, CCR2-64I, está positivamente correlacionada con el comienzo retrasado del VIH en la población humana (Michael W. Smith, y col., *Science* 1997, 277, 959). Aunque no se ha implicado a MCP-1 en estos procesos, puede ser que los antagonistas de MCP-1 que actúan mediante la unión a CCR-2 puedan tener efectos terapéuticos ventajosos en el retraso de la progresión de la enfermedad del SIDA en pacientes infectados con VIH.

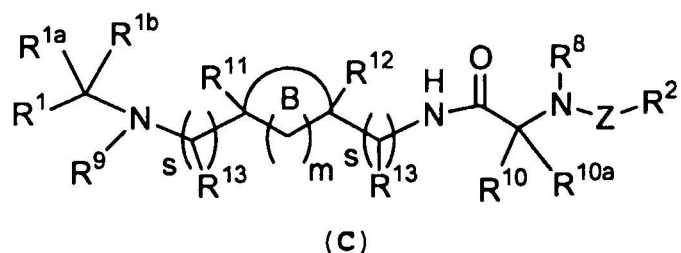
Recientemente, numerosos grupos han descrito el desarrollo de pequeñas moléculas antagonistas de MCP-1 (revisado en: Bharat K. Trivedi, y col, *Ann. Reports Med. Chem.* 2000, 35, 191). Trabajadores de Teijen and Combichem informaron del uso de aminas cíclicas (**A**) como antagonistas de MCP-1 (Tatsuki Shiota, y col., documento WO 99/25686; Tatsuki Shiota, y col., documento WO 00/69815) y MIP-1 α (Christine Tarby y Wilna Moree, documento WO 00/69820). Estos compuestos se distinguen de los de la presente invención (I) por el requerimiento de agrupamiento de la amina cíclica central.



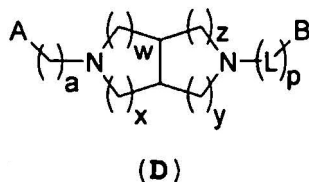
Trabajadores de Bristol-Myers Squibb han informado del uso de diaminas acíclicas (B) como antagonistas de MCP-1 (Percy Carter y Robert Cherney, documento WO-02/50019).



Trabajadores de Bristol-Myers Squibb han informado del uso de diaminas cíclicas (C) como antagonistas de MCP-1 (Robert Cherney, documento WO-02/060859).



Trabajadores de Pfizer han informado del uso de diaminas bicíclicas (D) como antagonistas de MCP-1 (Roberto Colon-Cruz, y col., documento WO-02/070523).



Otros numerosos grupos han descrito también el desarrollo de pequeñas moléculas antagonistas de la interacción de MCP-1/CCR-2. Hasta la fecha, se ha informado de las indolopiperidinas (Ian T. Forbes, y col., Bioorg. Med. Chem. Lett. 2000, 10, 1803), espiropiperidinas (Tara Mirzadegan, y col., J. Biol. Chem. 2000, 275, 25562), aminas cuaternarias (Masanori Baba, y col., Proc. Natl. Acad. Sci. 1999, 96, 5698), indoles 2 sustituidos (Alan Faull y Jason Kettle, documento WO 00/46196; Andrew John Barker, y col., documento WO 99/07351; Andrew John Barker, y col., documento WO 99/07678), derivados de pirazolona (Janak Khimchand Padia, y col., patente de los Estados Unidos 6.011.052, 2000), bencimidazoles 2 sustituidos (David Thomas Connor, y col., documento WO 98/06703), N,N dialquilhomopiperazinas (T. Shiota, y col., documento WO 97/44329), pirroles bicíclicos (Andrew J.

30

35

Barker, y col., documento WO 99/40913 y Andrew J. Barker, y col., documento WO 99/40914), y 5-aril pentadienamidas (K. G. Carson, y col., Cambridge Health Tech Institute Chemokine Symposium, McLean, VA, USA, 1999) como antagonistas de MCP-1.

5 Los anteriores compuestos de referencia se distinguen estructuralmente con facilidad a partir de la presente invención. La técnica anterior no da a conocer ni sugiere la combinación única de fragmentos estructurales que abarca los novedosos compuestos descritos en el presente documento. Además la técnica anterior no da a conocer ni sugiere que los compuestos de la presente invención podrían ser antagonistas de MCP-1.

10 Debe señalarse que CCR-2 es también el receptor de las quimiocinas MCP-2, MCP-3, MCP-4, y MCP-5 (Luster, New Eng. J. Med. 1998, 338, 436-445). Debido a que los nuevos compuestos de fórmula (I) descritos en el presente documento antagonizan MCP-1 mediante la unión con el *receptor CCR2*, puede ser que estos compuestos de fórmula (I) sean también antagonistas eficaces de las acciones de MCP-2, MCP-3, MCP-4, y MCP-5 que están mediadas por CCR-2. De acuerdo con esto, cuando se hace referencia en el presente documento a
15 “antagonismo de MCP-1” es para supones que este es equivalente a “antagonismo de la estimulación de la quimiocina de CCR-2”.

Resumen de la invención

20 De acuerdo con esto, la presente invención proporciona antagonistas o agonistas/antagonistas parciales novedosos de la actividad del receptor de MCP-1, o de sus sales farmacéuticamente aceptables, tal como se define en las reivindicaciones.

La presente invención proporciona composiciones farmacéuticas que comprenden un vehículo farmacéuticamente aceptable y una cantidad terapéuticamente eficaz de al menos uno de los compuestos de la presente invención o de una de sus sales farmacéuticamente aceptable.

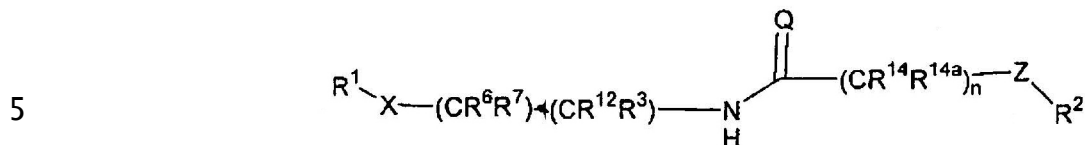
25 La presente invención proporciona al menos uno de los compuestos de la presente invención o una de sus sales farmacéuticamente aceptable, para uso en el tratamiento de la artritis reumatoide, la esclerosis múltiple, y la aterosclerosis.

30 La presente invención proporciona al menos uno de los compuestos de la presente invención o una de sus sales farmacéuticamente aceptable, para uso en el tratamiento de las enfermedades inflamatorias.

La presente invención proporciona compuestos novedosos tal como se especifica en las reivindicaciones para uso en terapia.

35 La presente invención proporciona el uso de compuestos novedosos tal como se especifica en las reivindicaciones para la fabricación de un medicamento para el tratamiento de enfermedades inflamatorias. Estas y otras características de la invención, que llegarán a ser

evidentes durante la siguiente descripción detallada, se han conseguido por el descubrimiento de los inventores de los compuestos de fórmula (I):



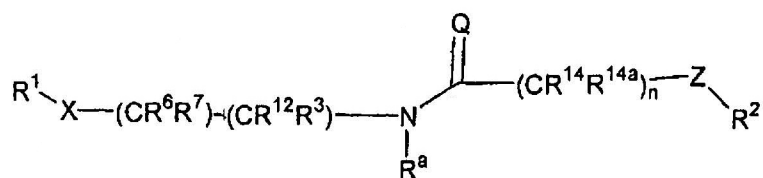
o los estereoisómeros o sus sales farmacéuticamente aceptables, en los que X, Z, n, R¹, R², R³, R⁶, R⁷, R¹², R¹⁴, y R^{14a}, que se definen a continuación, son eficaces moduladores de la actividad de la quimiocina.

10

Descripción detallada de la presente invención

[1] De esta manera, en una primera forma de realización, la presente invención proporciona compuestos novedosos de fórmula (I):

15



(I)

20

o un estereoisómero o una de sus sales farmacéuticamente aceptable, en la que

Z se selecciona entre un enlace, y $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^{18}$;

Q es O;

X es $-\text{CHR}^{16}\text{NR}^{17}-$;

R^a es H;

25

R¹ se selecciona entre un grupo arilo C₆₋₁₀ sustituido con 0-5 R⁴;

R² se selecciona entre un grupo arilo C₆₋₁₀ sustituido con 0-5 R⁵ y un sistema heteroarilo de 5-10 miembros que contiene 1-4 heteroátomos seleccionados entre N, O, y S, sustituido con 0-3 R⁵;

R³ es (CRR)_qOH;

30

R, en cada aparición, se selecciona independientemente entre H, alquilo C₁₋₆;

R⁴ en cada aparición, se selecciona entre alquilo C₁₋₈, alqueno C₂₋₈, alquino C₂₋₈, ciclo (CH₂)_r alquilo C₃₋₆, Cl, Br, I, F, NO₂, CN, (CR'^r)_rNR^{4a}R^{4a}, (CR'^r)_rOH, (CR'^r)_rO(CR'^r)_rR^{4d}, (CR'^r)_rSH, (CR'^r)_rC(O)H, (CR'^r)_rS(CR'^r)_rR^{4d}, (CR'^r)_rC(O)OH, (CR'^r)_rC(O)(CR'^r)_rR^{4b}, (CR'^r)_rC(O)NR^{4a}R^{4a}, (CR'^r)_rNR^{4f}C(O)(CR'^r)_rR^{4b}, (CR'^r)_rC(O)O(CR'^r)_rR^{4d}, (CR'^r)_rOC(O)(CR'^r)_rR^{4b},

35

- $(\text{CR}'\text{R}')_r\text{NR}^{4f}\text{C}(\text{O})\text{O}(\text{CR}'\text{R}')_r\text{R}^{4d}$, $(\text{CR}'\text{R}')_r\text{OC}(\text{O})\text{NR}^{4a}\text{R}^{4a}$,
 $(\text{CR}'\text{R}')_r\text{NR}^{4a}\text{C}(\text{S})\text{NR}^{4a}(\text{CR}'\text{R}')_r\text{R}^{4d}$, $(\text{CR}'\text{R}')_r\text{NR}^{4a}\text{C}(\text{O})\text{NR}^{4a}\text{R}^{4a}$,
 $(\text{CR}'\text{R}')_r\text{C}(=\text{NR}^{4f})\text{NR}^{4a}\text{R}^{4a}$, $(\text{CR}'\text{R}')_r\text{NHC}(=\text{NR}^{4f})\text{NR}^{4f}\text{R}^{4f}$, $(\text{CR}'\text{R}')_r\text{S}(\text{O})_p(\text{CR}'\text{R}')_r\text{R}^{4b}$,
 $(\text{CR}'\text{R}')_r\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^{4a}\text{R}^{4a}$, $(\text{CR}'\text{R}')_r\text{NR}^{4f}\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^{4a}\text{R}^{4a}$, $(\text{CR}'\text{R}')_r\text{NR}^{4f}\text{S}(\text{O})_2(\text{CR}'\text{R}')_r\text{R}^{4b}$,
5 haloalquilo C_{1-6} , alqueno C_{2-8} sustituido con 0-3 R' , alqueno C_{2-8} sustituido con 0-3 R' , y $(\text{CR}'\text{R}')_r$ fenilo sustituido con 0-3 R^{4e} ; alternativamente, dos R^4 en átomos adyacentes en R^1 pueden unirse para formar un acetal cíclico;
- R^{4a} , en cada aparición, se selecciona independientemente entre H, metilo sustituido con 0-1 R^{4g} , alquilo C_{2-6} sustituido con 0-2 R^{4e} , alqueno C_{3-8} sustituido con 0-2 R^{4e} ,
10 alqueno C_{3-8} sustituido con 0-2 R^{4e} , un resto carbocíclico $(\text{CH}_2)_r\text{-C}_{3-10}$ sustituido con 0-5 R^{4e} , y un sistema heterocíclico $(\text{CH}_2)_r$ de 5-10 miembros que contiene 1-4 heteroátomos seleccionados entre N, O, y S, sustituido con 0-2 R^{4e} ;
- R^{4b} , en cada aparición, se selecciona entre alquilo C_{1-6} sustituido con 0-2 R^{4e} , alqueno C_{3-8} sustituido con 0-2 R^{4e} , alqueno C_{3-8} sustituido con 0-2 R^{4e} , un resto carbocíclico $(\text{CH}_2)_r\text{-C}_{3-6}$ sustituido con 0-3 R^{4e} , y un sistema heterocíclico $(\text{CH}_2)_r$ de 5-6 miembros que contiene 1-4 heteroátomos seleccionados entre N, O y S, sustituidos con 0-2 R^{4e} ;
- R^{4d} , en cada aparición, se selecciona entre alqueno C_{3-8} sustituido con 0-2 R^{4e} , alqueno C_{3-8} sustituido con 0-2 R^{4e} , metilo, CF_3 , alquilo C_{2-6} sustituido con 0-3 R^{4e} ,
20 un resto carbocíclico $(\text{CH}_2)_r\text{-C}_{3-10}$ sustituido con 0-3 R^{4e} , y un sistema heterocíclico $(\text{CH}_2)_r$ de 5-6 miembros que contiene 1-4 heteroátomos seleccionados entre N, O y S, sustituido con 0-3 R^{4e} ;
- R^{4e} en cada aparición, se selecciona entre alquilo C_{1-6} , alqueno C_{2-8} , alqueno C_{2-8} , ciclo $(\text{CH}_2)_r$, alquilo C_{3-6} , Cl, F, Br, I, CN, NO_2 , $(\text{CF}_2)_r\text{CF}_3$, $(\text{CH}_2)_r\text{O}$ alquilo C_{1-5} , OH, SH, $(\text{CH}_2)_r\text{S}$ alquilo C_{1-5} , $(\text{CH}_2)_r\text{NR}^{4f}\text{R}^{4f}$, y fenilo $(\text{CH}^2)_r$:
- R^{4f} en cada aparición, se selecciona entre H, alquilo C_{1-5} y cicloalquilo C_{3-6} , y fenilo;
- R^{4g} se selecciona independientemente entre $-\text{C}(\text{O})\text{R}^{4b}$, $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^{4d}$, $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^{4f}\text{R}^{4f}$, y $(\text{CH}_2)_r$ fenilo;
- R^5 en cada aparición, se selecciona entre alquilo C_{1-8} , alqueno C_{2-8} , alqueno C_{2-8} , ciclo $(\text{CH}_2)_r$, alquilo C_{3-6} , Cl, Br, I, F, NO_2 , CN, $(\text{CR}'\text{R}')_r\text{NR}^{5a}\text{R}^{5a}$, $(\text{CR}'\text{R}')_r\text{OH}$,
30 $(\text{CR}'\text{R}')_r\text{O}(\text{CR}'\text{R}')_r\text{R}^{5d}$, $(\text{CR}'\text{R}')_r\text{SH}$, $(\text{CR}'\text{R}')_r\text{C}(\text{O})\text{H}$, $(\text{CR}'\text{R}')_r\text{S}(\text{CR}'\text{R}')_r\text{R}^{5d}$,
 $(\text{CR}'\text{R}')_r\text{C}(\text{O})\text{OH}$, $(\text{CR}'\text{R}')_r\text{C}(\text{O})(\text{CR}'\text{R}')_r\text{R}^{5b}$, $(\text{CR}'\text{R}')_r\text{C}(\text{O})\text{NR}^{5a}\text{R}^{5a}$,
 $(\text{CR}'\text{R}')_r\text{NR}^{5f}\text{C}(\text{O})(\text{CR}'\text{R}')_r\text{R}^{5b}$, $(\text{CR}'\text{R}')_r\text{C}(\text{O})\text{O}(\text{CR}'\text{R}')_r\text{R}^{5d}$, $(\text{CR}'\text{R}')_r\text{OC}(\text{O})(\text{CR}'\text{R}')_r\text{R}^{5b}$,
 $(\text{CR}'\text{R}')_r\text{NR}^{5f}\text{C}(\text{O})\text{O}(\text{CR}'\text{R}')_r\text{R}^{5d}$, $(\text{CR}'\text{R}')_r\text{OC}(\text{O})\text{NR}^{5a}\text{R}^{5a}$, $(\text{CR}'\text{R}')_r\text{NR}^{5a}\text{C}(\text{O})\text{NR}^{5a}\text{R}^{5a}$,
35 $(\text{CR}'\text{R}')_r\text{C}(=\text{NR}^{5f})\text{NR}^{5a}\text{R}^{5a}$, $(\text{CR}'\text{R}')_r\text{NHC}(=\text{NR}^{5f})\text{NR}^{5f}\text{R}^{5f}$, $(\text{CR}'\text{R}')_r\text{S}(\text{O})_p(\text{CR}'\text{R}')_r\text{R}^{5b}$,

- (CR'R'), S(O)₂NR^{5a}R^{5a}, (CR'R')_rNR^{5a}S(O)₂NR^{5a}R^{5a}, (CR'R')_rNR^{5f}S(O)₂(CR'R')_rR^{5b}, haloalquilo C₁₋₆, alquenilo C₂₋₈ sustituido con 0-3 R', alquinilo C₂₋₈ sustituido con 0-3 R', (CR'R')_r fenilo sustituido con 0-3 R^{5e}, y un sistema heterocíclico (CRR)_r de 5-10 miembros que contiene 1-4 heteroátomos seleccionados entre N, O y S, sustituido con 0-2 R^{5c}; alternativamente, dos R⁵ en átomos adyacentes en R² pueden unirse para formar un acetal cíclico;
- 5 R^{5a}, en cada aparición, se selecciona independientemente entre H, metilo sustituido con 0-1 R^{5g}, alquilo C₂₋₆ sustituido con 0-2 R^{5e}, alquenilo C₃₋₈ sustituido con 0-2 R^{5e}, alquinilo C₃₋₈ sustituido con 0-2 R^{5e}, un resto carbocíclico (CH₂)_r-C₃₋₁₀ sustituido con 0-5 R^{5e}, y un sistema heterocíclico (CH₂)_r de 5-10 miembros que contiene 1-4 heteroátomos seleccionados entre N, O y S, sustituido con 0-2 R_{5e};
- 10 R^{5b}, en cada aparición, se selecciona independientemente entre alquilo C₁₋₆ sustituido con 0-2 R^{5e}, alquenilo C₃₋₈ sustituido con 0-2 R^{5e}, alquinilo C₃₋₈ sustituido con 0-2 R^{5e}, un resto carbocíclico (CH₂)_r-C₃₋₆ sustituido con 0-3 R^{5e}, y un sistema heterocíclico (CH₂)_r de 5-6 miembros que contiene 1-4 heteroátomos seleccionados entre N, O, y S, sustituido con 0-2 R^{5e};
- 15 R^{5d}, en cada aparición, se selecciona independientemente entre alquenilo C₃₋₈ sustituido con 0-2 R^{5e}, alquinilo C₃₋₈ sustituido con 0-2 R^{5e}, metilo, CF₃, alquilo C₂₋₆ sustituido con 0-3 R^{5e}, un resto carbocíclico (CH₂)_r-C₃₋₁₀ sustituido con 0-3 R^{5e}, y un sistema heterocíclico (CH₂)_r de 5-6 miembros que contiene 1-4 heteroátomos seleccionados entre N, O, y S, sustituido con 0-3 R^{5e};
- 20 R^{5e}, en cada aparición, se selecciona entre alquilo C₁₋₆, alquenilo C₂₋₈, alquinilo C₂₋₈, ciclo (CH₂)_r alquilo C₃₋₆, Cl, F, Br, I, CN, NO₂, (CF₂)_rCF₃, (CH₂)_rO alquilo C₁₋₅, OH, SH, (CH₂)_rS alquilo C₁₋₅, (CH₂)_rNR^{5f}R^{5f}, y (CH₂)_r fenilo;
- 25 R^{5f}, en cada aparición, se selecciona entre H, alquilo C₁₋₅, y cicloalquilo C₃₋₆, y fenilo;
- R^{5g}, en cada aparición, se selecciona entre -C(O)R^{5b}, -C(O)OR^{5d}, -C(O)NR^{5f}R^{5f}, y (CH₂)_r fenilo;
- R', en cada aparición, se selecciona entre H, alquilo C₁₋₆, alquenilo C₂₋₈, alquinilo C₂₋₈ ciclo (CH₂)_r alquilo C₃₋₆, (CH₂)_r fenilo sustituido con R^{5e};
- 30 R⁶, es H;
- R⁷, es H;
- R¹², es H;
- R¹⁴ y R^{14a} son H;
- R¹⁶, es H;
- 35 R¹⁷, es H;

R¹⁸ es H;
 n es 1;
 p, en cada aparición, se selecciona entre 0, 1, ó 2;
 q, en cada aparición, se selecciona entre 1, 2, 3, ó 4; y
 5 r, en cada aparición, se selecciona entre 0, 1, 2, 3, ó 4.

[2] En otra forma de realización, la presente invención proporciona novedosos compuestos de fórmula (I), en la que:

R¹ se selecciona entre fenilo sustituido con 0-3 R⁴;

10 R² se selecciona entre fenilo sustituido con 0-3 R⁵ y un sistema heteroarilo de 5-10 miembros que contiene 1-4 heteroátomos sustituido con 0-3 R⁵, en el que sistema heteroarilo se selecciona entre bencimidazolilo, benzofuranilo, benzotiofuranilo, benzoxazolilo, benzotiazolilo, benzotriazolilo, benzotetrazolilo, bencisoxazolilo, bencisotiazolilo, bencimidazonilo, cinolinilo, furanilo, imidazolilo, indazolilo, indolilo, isoquinolinilo
 15 isotiazolilo, isoxazolinilo, isoxazolilo, oxazolilo, pirazinilo, pirazolilo, piridazinilo, piridinilo, pirimidinilo, pirrolilo, quinazolinilo, quinolinilo, tiazolilo, tienilo, y tetrazolilo.

[3] En otra forma de realización, la presente invención proporciona compuestos novedosos de fórmula (I), en la que:

20 R⁴, en cada aparición, se selecciona entre alquilo C₁₋₈, alqueno C₂₋₈, alquinilo C₂₋₈, ciclo (CR'R')_r, alquilo C₃₋₆, Cl, Br, I, F, NO₂, CN, (CR'R')_rNR^{4a}R^{4a}, (CR'R')_rOH, (CR'R')_rOR^{4d}, (CR'R')_rSH, (CR'R')_rSR^{4d}, (CR'R')_rC(O)OH, (CR'R')_rC(O)R^{4b}, (CR'R')_rC(O)NR^{4a}R^{4a}, (CR'R')_rNR^{4f}C(O)R^{4b}, (CR'R')_rC(O)OR^{4d}, (CR'R')_rOC(O)R^{4b}, (CR'R')_rNR^{4f}C(O)OR^{4d}, (CR'R')_rOC(O)NR^{4a}R^{4a}, (CR'R')_rNR^{4a}C(O)NR^{4a}R^{4a}, (CR'R')_rS(O)_pR^{4b}, (CR'R')_rS(O)₂NR^{4a}R^{4a}, (CR'R')_rNR^{4f}S(O)₂R^{4b}, (CR'R')_rNR^{4f}S(O)₂NR^{4a}R^{4a}, haloalquilo C₁₋₆, y (CR'R')_r fenilo, sustituido con 0-3 R^{4e};
 25 alternativamente, dos R⁴ en átomos adyacentes se unen para formar -O-(CH₂)-O-;

R^{4a}, en cada aparición, se selecciona independientemente entre H, metilo, etilo, propilo, i-propilo, butilo, s-butilo, i-butilo, t-butilo, pentilo, hexilo, alilo, propargilo, y un resto carbocíclico (CH₂)_r-C₃₋₆ seleccionado entre ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo y ciclohexilo;

30 R^{4b}, en cada aparición, se selecciona entre metilo, etilo, propilo, i-propilo, butilo, s-butilo, i-butilo, t-butilo, pentilo, hexilo, alilo, propargilo, un resto carbocíclico sustituido con 0-3 R^{4e}, en el que el resto carbocíclico se selecciona entre ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo y ciclohexilo, y un sistema heterocíclico (CH₂)_r de 5-6 miembros que contiene 1-4 heteroátomos seleccionados entre N, O, y S, sustituido con 0-2 R^{4e},
 35 en el que el sistema heterocíclico se selecciona entre piridinilo, tiofenilo, furanilo,

indazolilo, benzotiazolilo, bencimidazolilo, benzotiofenilo, benzofuranilo, benzoxazolilo, bencisoxazolilo, quinolinilo, isoquinolinilo, imidazolilo, indolilo, indolinilo, isoindolilo, isotiadiazolilo, isoxazolilo, piperidinilo, pirrazolilo, 1,2,4-triazolilo, 1,2,3-triazolilo, tetrazolilo, tiadiazolilo, tiazolilo, oxazolilo, pirazinilo, y pirimidinilo;

5

R^{4d} , en cada aparición, se selecciona entre H, metilo, CF_3 , etilo, propilo, i-propilo, butilo, s-butilo, i-butilo, t-butilo, pentilo, hexilo, alilo, propargilo, y un resto carbocíclico $(CH_2)_r-C_{3-6}$ seleccionado entre ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo y ciclohexilo;

R^{4e} , en cada aparición, se selecciona entre alquilo C_{1-6} , alquenilo C_{2-8} , alquinilo C_{2-8} , ciclo $(CH_2)_r$ alquilo C_{3-6} , Cl, F, Br, I, CN, NO_2 , $(CF_2)_rCF_3$, $(CH_2)_rO$ alquilo C_{1-5} , OH, SH, $(CH_2)_rS$ alquilo C_{1-5} , $(CH_2)_rNR^{4f}R^{4f}$, y $(CH_2)_r$ fenilo;

10

R^{4f} , en cada aparición, se selecciona entre H, metilo, etilo, propilo, i-propilo, butilo y ciclopropilo, ciclobutilo, y fenilo;

R^5 , en cada aparición, se selecciona entre metilo, etilo, propilo, i-propilo, butilo, s-butilo,

15

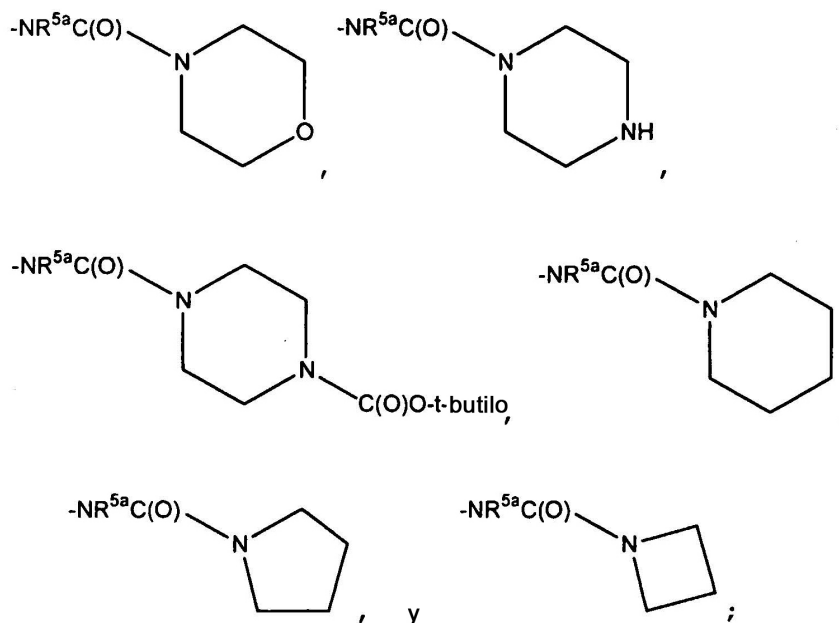
t-butilo, pentilo, hexilo, ciclo $(CR'R')_r$ alquilo C_{3-6} , Cl, Br, I, F, NO_2 , CN, $(CR'R')_rNR^{5a}R^{5a}$, $(CR'R')_rOH$, $(CR'R')_rOR^{5d}$, $(CR'R')_rSH$, $(CR'R')_rC(O)H$, $(CR'R')_rSR^{5d}$, $(CR'R')_rC(O)OH$, $(CR'R')_rC(O)R^{5b}$, $(CR'R')_rC(O)NR^{5a}R^{5a}$, $(CR'R')_rNR^{5f}C(O)R^{5b}$, $(CR'R')_rC(O)OR^{5d}$, $(CR'R')_rOC(O)R^{5b}$, $(CR'R')_rNR^{5f}C(O)OR^{5d}$, $(CR'R')_rOC(O)NR^{5a}R^{5a}$, $(CR'R')_rNR^{5a}C(O)NR^{5a}R^{5a}$, $(CR'R')_rNR^{7a}C(O)NR^{7a}R^{7a}$, $(CR'R')_rNR^{7a}C(O)O(CR'R')_rR^{7d}$, $(CR'R')_rS(O)_pR^{5b}$, $(CR'R')_rS(O)_2NR^{5a}R^{5a}$, $(CR'R')_rNR^{5f}S(O)_2R^{5b}$, haloalquilo C_{1-6} , y $(CHR')_r$ fenilo sustituido con 0-3 R^{5e} , un sistema heterocíclico $(CRR)_r$ de 5-10 miembros que contiene 1-4 heteroátomos seleccionados entre N, O, y S, sustituido con 0-2 R^{5c} .

20

25

30

35



alternativamente, dos R^5 en átomos adyacentes se unen para formar $-O-(CH_2)-O-$;

R^{5a} , en cada aparición, se selecciona independientemente entre H, metilo, etilo, propilo, i-propilo, butilo, s-butilo, i-butilo, t-butilo, pentilo, hexilo, alilo, propargilo, y un resto carbocíclico $(CH_2)_r-C_{3-10}$ sustituido con 0-1 R^{5e} , en el que el resto carbocíclico se selecciona entre ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, fenilo y naftilo;

R^{5b} , en cada aparición, se selecciona entre metilo, etilo, propilo, i-propilo, butilo, s-butilo, i-butilo, t-butilo, pentilo, hexilo, alilo, propargilo, un resto carbocíclico $(CH_2)_r-C_{3-6}$ seleccionado entre ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, y fenilo; y un sistema heterocíclico $(CH_2)_r$ de 5-6 miembros que contiene 1-4 heteroátomos seleccionados entre N, O, y S, en el que el sistema heterocíclico se selecciona entre piridinilo, tiofenilo, furanilo, indazolilo, azetidino, benzotiazolilo, bencimidazolilo, benzotiofenilo, benzofuranilo, benzoxazolilo, bencisoxazolilo, quinolinilo, isoquinolinilo, imidazolilo, indolilo, indolinilo, isoindolilo, isotiadiazolilo, isoxazolilo, morfilinilo, piperidinilo, pirrolilo, 2,5- dihidropirrolilo, pirrazolilo, 1,2,4-triazolilo, 1,2,3- triazolilo, tetrazolilo, tiadiazolilo, tiazolilo, oxazolilo, pirazinilo, y pirimidinilo;

R^{5d} , en cada aparición, se selecciona entre H, metilo, CF_3 , etilo, propilo, i-propilo, butilo, s-butilo, i-butilo, t-butilo, pentilo, hexilo, propargilo, y un resto carbocíclico $(CH_2)_r-C_{3-6}$ seleccionado entre ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo y ciclohexilo;

R^{5e}, en cada aparición, se selecciona entre alquilo C₁₋₆, alqueno C₂₋₈, alquino C₂₋₈, ciclo (CH₂)_r alquilo C₃₋₆, Cl, F, Br, I, CN, NO₂, (CF₂)_rCF₃, (CH₂)_r alquilo C₁₋₅, SH, (CH₂)_rS alquilo C₁₋₅, (CH₂)_rNR^{4f}R^{4f}, y (CH₂)_r fenilo; y

5 R^{5f}, en cada aparición, se selecciona entre H, metilo, etilo, propilo, i-propilo, butilo, y ciclopropilo, ciclobutilo, y fenilo.

[4] En otra forma de realización, la presente invención proporciona novedosos compuestos de fórmula (I), en la que:

10 R⁵ se selecciona entre metilo, etilo, propilo, i-propilo, butilo, i-butilo, s-butilo, pentilo, hexilo, CF₃, CF₂CF₃, CF₂H, OCF₃, Cl, Br, I, F, SCF₃, NR^{5a}R^{5a}, NHC(O)OR^{5a}, NHC(O)R^{5b}, y NHC(O)NHR^{5a}; y

R¹² es H

[5] En otra forma de realización, la presente invención proporciona novedosos compuestos de fórmula (I), en la que:

15 X es -CHR¹⁶NR¹⁷-;

R¹ se selecciona entre fenilo sustituido con 0-3 R⁴;

R² es fenilo sustituido con 0-2 R⁵;

R³ es (CRR)_qOH;

R se selecciona entre H, metilo, etilo, propilo, i-propilo, butilo, i-butilo, s-butilo, pentilo, neopentilo;

20 R⁴ se selecciona entre metilo, etilo, propilo, i-propilo, butilo, etileno, OCH₃, OCF₃, SCH₃, SO₂CH₃, Cl, F, Br, CN; alternativamente, dos R⁴ se unen para formar -O-(CH₂)-O-;

R⁶ es H;

R⁷ es H;

25 R¹⁶ es H;

R¹⁷ es H;

r es 0 ó 1; y

q es 1.

30 [6] En otra forma de realización, la presente invención proporciona novedosos compuestos de fórmula (I), en la que el compuesto se selecciona entre los compuestos de la Tabla 1.

En otra forma de realización, la presente invención se dirige a una composición farmacéutica, que comprende un vehículo farmacéuticamente aceptable y una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de Fórmula (I).

35 En otra forma de realización, la presente invención se dirige a un compuesto de Fórmula (I), para uso en la modulación de una quimiocina o de la actividad del receptor de una quimiocina.

En otra forma de realización, la presente invención se dirige a un compuesto de Fórmula (I), para uso en la modulación de la actividad del *receptor CCR2*.

5 En otra forma de realización, la presente invención se dirige a un compuesto de Fórmula (I), para uso en la modulación de la actividad de MCP-1, MCP-2, MCP-3 and MCP-4, y MCP-5 que está mediada por el *receptor CCR2*.

En otra forma de realización, la presente invención se dirige a un compuesto de Fórmula (I), para uso en la modulación de la actividad de MCP-1.

10 En otra forma de realización, la presente invención se dirige a un compuesto de Fórmula (I) para el uso en el tratamiento de trastornos, seleccionándose dichos trastornos entre osteoartritis, aneurisma, fiebre, efectos cardiovasculares, enfermedad de Crohn, insuficiencia cardíaca congestiva, enfermedades autoinmunes, infección por VIH, demencia asociada a VIH, psoriasis, fibrosis pulmonar idiopática, arterioesclerosis por trasplante, trauma cerebral inducido física o químicamente, enfermedad inflamatoria del intestino, alveolitis, colitis, lupus sistémico eritematoso, nefritis por suero nefrotóxico, glomerulonefritis, asma, esclerosis múltiple,
15 arterioesclerosis, artritis reumatoide, restenosis, trasplante de órganos, y cáncer.

En otra forma de realización, la presente invención se dirige a un compuesto de fórmula (I) para el uso en el tratamiento de trastornos, seleccionándose dichos trastornos entre psoriasis, fibrosis pulmonar idiopática, arterioesclerosis por trasplante, trauma cerebral inducido física o químicamente, enfermedad inflamatoria del intestino, alveolitis, colitis, lupus sistémico eritematoso,
20 nefritis por suero nefrotóxico, glomerulonefritis, asma, esclerosis múltiple, arterioesclerosis, y artritis reumatoide, restenosis, trasplante de órganos, y cáncer.

En otra forma de realización, la presente invención se dirige a un compuesto de Fórmula (I) para uso en el tratamiento de trastornos, seleccionándose dichos trastornos entre alveolitis, colitis, lupus sistémico eritematoso, nefritis por suero nefrotóxico, glomerulonefritis, asma,
25 esclerosis múltiple, arterioesclerosis, y artritis reumatoide, restenosis, trasplante de órganos, y cáncer.

En otra forma de realización, la presente invención se dirige a un compuesto de Fórmula (I) para uso en el tratamiento de trastornos, en el que dichos trastornos se seleccionan entre asma, esclerosis múltiple, arterioesclerosis, y artritis reumatoide.

30 En otra forma de realización, la presente invención se dirige a un compuesto de Fórmula (I) para uso en el tratamiento de trastornos en el dichos trastornos se seleccionan entre restenosis, trasplante de órganos, y cáncer.

En otra forma de realización, la presente invención se dirige a un compuesto de Fórmula (I) para uso en el tratamiento de la artritis reumatoide.

35 En otra forma de realización, la presente invención se dirige a un compuesto de Fórmula

(I) para uso en el tratamiento de la esclerosis múltiple.

En otra forma de realización, la presente invención se dirige a un compuesto de Fórmula

(I) para uso en el tratamiento de la arterioesclerosis.

En otra forma de realización, la presente invención se dirige a un compuesto de Fórmula

5 (I) para uso en el tratamiento del asma.

En otra forma de realización, la presente invención se dirige a un compuesto de Fórmula

(I) para uso en el tratamiento de la restenosis.

En otra forma de realización, la presente invención se dirige a un compuesto de Fórmula

(I) para uso en el tratamiento de trasplante de órganos.

10 En otra forma de realización, la presente invención se dirige a un compuesto de Fórmula

(I) para uso en el tratamiento del cáncer.

En otra forma de realización, la presente invención se dirige a un compuesto de Fórmula

(I) para uso en el tratamiento de enfermedades inflamatorias.

En otra forma de realización, la presente invención se dirige a un compuesto de Fórmula

15 (I) para uso en el tratamiento de enfermedades inflamatorias que están al menos parcialmente mediadas por CCR-2.

En otra forma de realización, la presente invención se dirige a un compuesto de Fórmula

(I) para uso en la modulación de la actividad de CCR-2.

En otra forma de realización, la presente invención se dirige al uso de un compuesto de

20 Fórmula (I) en la preparación de un medicamento para el tratamiento de la osteoartritis, fiebre, efectos cardiovasculares, enfermedad de Crohn, insuficiencia cardíaca congestiva, enfermedades autoinmunes, infección por VIH, demencia asociada a VIH, psoriasis, fibrosis pulmonar idiopática, arterioesclerosis por trasplante, trauma cerebral inducido física o químicamente, enfermedad inflamatoria del intestino, alveolitis, colitis, lupus sistémico eritematoso, nefritis por suero nefrotóxico, glomerulonefritis, asma, esclerosis múltiple, arterioesclerosis y artritis reumatoide.

25 En otra forma de realización, la presente invención se dirige a un compuesto de fórmula (I) para el uso en terapia.

En otra forma de realización, R^1 se selecciona entre fenilo sustituido con 0-3 R^4 ;

En otra forma de realización, R^1 se selecciona entre fenilo sustituido con 0-2 R^4 .

30 En otra forma de realización, R^2 se selecciona entre fenilo sustituido con 0-3 R^5 y un sistema heteroarilo de 5-10 miembros que contiene 1-4 heteroátomos sustituido con 0-3 R^5 , en el que el sistema heteroarilo se selecciona entre bencimidazolilo, benzofuranilo, benzotiofuranilo, benzoxazolilo, benzotiazolilo, benzotriazolilo, benzotetrazolilo, bencisoxazolilo, bencisotiazolilo, bencimidazonilo, cinolinilo, furanilo, imidazolilo, indazolilo, indolilo, isoquinolinilo, isotiazolilo, isoxazolilo, isoxazolinilo, oxazolilo, pirazinilo, pirazolilo, piridazinilo, piridilo, piridinilo, pirimidinilo,

35

pirrolilo, quinazolinilo, quinolinilo, tiazolilo, tienilo, y tetrazolilo.

En otra forma de realización, R² es fenilo sustituido con 0-2 R⁵.

En otra forma de realización, R⁴, en cada aparición, se selecciona entre alquilo C₁₋₈, alquenilo C₂₋₈, alquinilo C₂₋₈, ciclo (CR'R')_r alquilo C₃₋₆, Cl, Br, I, F, NO₂, CN, (CR'R')_rNR^{4a}R^{4a}, (CR'R')_rOH, (CR'R')_rOR^{4d}, (CR'R')_rSH, (CR'R')_rSR^{4d}, (CR'R')_rC(O)OH, (CR'R')_rC(O)R^{4b}, (CR'R')_rC(O)NR^{4a}R^{4a}, (CR'R')_rNR^{4f}C(O)R^{4b}, (CR'R')_rC(O)OR^{4d}, (CR'R')_rOC(O)R^{4b}, (CR'R')_rNR^{4f}C(O)OR^{4d}, (CR'R')_rOC(O)NR^{4a}R^{4a}, (CR'R')_rNR^{4a}C(O)NR^{4a}R^{4a}, (CR'R')_rS(O)_pR^{4b}, (CR'R')_rS(O)₂NR^{4a}R^{4a}, (CR'R')_rNR^{4f}S(O)₂R^{4b}, (CR'R')_rNR^{4f}S(O)NR^{4a}R^{4a}, haloalquilo C₁₋₆, y (CR'R')_r fenilo sustituido con 0-3 R^{4e};

10 alternativamente, dos R⁴ en átomos adyacentes se unen para formar -O-(CH₂)-O-;

R^{4a}, en cada aparición, se selecciona independientemente entre H, metilo, etilo, propilo, i-propilo, butilo, s-butilo, i-butilo, t-butilo, pentilo, hexilo, alilo, propargilo, y un resto carbocíclico (CH₂)_r-C₃₋₆ seleccionado entre ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo y ciclohexilo;

15 R^{4b}, en cada aparición, se selecciona entre metilo, etilo, propilo, i-propilo, butilo, s-butilo, i-butilo, t-butilo, pentilo, hexilo, alilo, propargilo, un resto carbocíclico (CH₂)-C₃₋₆ sustituido con 0-3 R^{4e}, en el que el resto carbocíclico se selecciona entre ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo y ciclohexilo, y un sistema heterocíclico (CH₂)_r de 5-6 miembros que contiene 1-4 heteroátomos seleccionados entre N, O, y S, sustituido con 0-2 R^{4e}, en el que el sistema heterocíclico se selecciona entre piridinilo, tiofenilo, furanilo, indazolilo, benzotiazolilo, bencimidazolilo, benzotiofenilo, benzofuranilo, benzoxazolilo, bencisoxazolilo, quinolinilo, isoquinolinilo, imidazolilo, indolilo, indolinilo, isoindolilo, isotiadiazolilo, isoxazolilo, piperidinilo, pirrazolilo, 1,2,4-triazolilo, 1,2,3-triazolilo, tetrazolilo, tiadiazolilo, tiazolilo, oxazolilo, pirazinilo, y pirimidinilo;

25 R^{4d}, en cada aparición, se selecciona entre H, metilo, CF₃, etilo, propilo, i-propilo, butilo, s-butilo, i-butilo, t-butilo, pentilo, hexilo, alilo, propargilo, y un resto carbocíclico (CH₂)_r-C₃₋₆ seleccionado entre ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo y ciclohexilo;

30 R^{4e}, en cada aparición, se selecciona entre alquilo C₁₋₆, alquenilo C₂₋₈, alquinilo C₂₋₈, ciclo (CH₂)_r alquilo C₃₋₆, Cl, F, Br, I, CN, NO₂, (CF₂)_rCF₃, (CH₂)_rO alquilo C₁₋₅, OH, SH, (CH₂)_rS alquilo C₁₋₅, (CH₂)_rNR^{4f}R^{4f}, y (CH₂)_r fenilo;

R^{4f}, en cada aparición, se selecciona entre H, metilo, etilo, propilo, i-propilo, butilo, y ciclopropilo, ciclobutilo, y fenilo.

35 En otra forma de realización, R4 se selecciona entre metilo, etilo, propilo, i-propilo, butilo, etileno, OCH₃, OCF₃, SCH₃, SO₂CH₃ Cl, F, Br, y CN;

alternativamente, dos R⁴ se unen para formar -O-(CH₂)-O-

En otra forma de realización, R⁵, en cada aparición, se selecciona entre metilo, etilo, propilo, i-propilo, butilo, i-butilo, s-butilo, t-butilo, pentilo, hexilo, ciclo (CR'R')_r alquilo C₃₋₆, Cl, Br, I, F, NO₂, CN, (CR'R')_rNR^{5a}R^{5a}, (CR'R')_rOH, (CR'R')_rOR^{5d}, (CR'R')_rSH, (CR'R')_rC(O)H, (CR'R')_rSR^{5d}, (CR'R')_rC(O)OH, (CR'R')_rC(O)R^{5b}, (CR'R')_rC(O)NR^{5a}R^{5a}, (CR'R')_rNR^{5f}C(O)R^{5b}, (CR'R')_rC(O)OR^{5d}, (CR'R')_rOC(O)R^{5b}, (CR'R')_rNR^{5f}C(O)OR^{5d}, (CR'R')_rOC(O)NR^{5a}R^{5a}, (CR'R')_rNR^{5a}C(O)NR^{5a}R^{5a}, (CR'R')_rNR^{7a}C(O)NR^{7a}R^{7a}, (CR'R')_rNR^{7a}C(O)O(CR'R')_rR^{7d}, (CR'R')_rS(O)_pR^{5b}, (CR'R')_rS(O)₂NR^{5a}R^{5a}, (CR'R')_rNR^{5f}S(O)₂R^{5b}, haloalquilo C₁₋₆, y (CHR')_r fenilo sustituido con 0-3 R^{5e}; alternativamente, dos R⁵ en átomos adyacentes se unen para formar -O-(CH₂)-O-;

- 10 R^{5a}, en cada aparición, se selecciona independientemente entre H, metilo, etilo, propilo, i-propilo, butilo, s-butilo, i-butilo, t-butilo, pentilo, hexilo, alilo, propargilo, y un resto carbocíclico (CH₂)_r-C₃₋₆ seleccionado entre ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo y ciclohexilo;
- 15 R^{5b}, en cada aparición, se selecciona entre metilo, etilo, propilo, i-propilo, butilo, s-butilo, i-butilo, t-butilo, pentilo, hexilo, alilo, propargilo, y un resto carbocíclico (CH₂)_r-C₃₋₆ seleccionado entre ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo y ciclohexilo;
- R^{5d}, en cada aparición, se selecciona entre H, metilo, CF₃, etilo, propilo, i-propilo, butilo, s-butilo, i-butilo, t-butilo, pentilo, hexilo, alilo, propargilo, y un resto carbocíclico (CH₂)_r-C₃₋₆ seleccionado entre ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo y ciclohexilo;
- 20 R^{5e}, en cada aparición, se selecciona entre alquilo C₁₋₆, alquenilo C₂₋₈, alquinilo C₂₋₈, ciclo (CH₂)_r alquilo C₃₋₆, Cl, F, Br, I, CN, NO, (CF₂)_rCF₃, (CH₂)_rO alquilo C₁₋₅, OH, SH, (CH₂)_rS alquilo C₁₋₅, (CH₂)_rNR^{4f}R^{4f}, y (CH₂)_r fenilo; y
- R^{5f}, en cada aparición, se selecciona entre H, metilo, etilo, propilo, i-propilo, butilo, y ciclopropilo, ciclobutilo, y fenilo;
- 25 R^{7a}, en cada aparición, se selecciona independientemente entre H, metilo, alquilo C₂₋₆ sustituido con 0-3 R^{7e}, alquenilo C₃₋₈ con 0-3 R^{7e}, alquinilo C₃₋₈ sustituido con 0-3 R^{7e}, ciclo (CH₂)_r alquilo C₃₋₆, un resto carbocíclico (CH₂)_r-C₃₋₁₀ sustituido con 0-5 R^{7e}, y un sistema heterocíclico (CH₂)_r de 5-10 miembros que contiene 1-4 heteroátomos seleccionados entre N, O, y S, sustituido con 0-3 R^{7e};
- 30 R^{7d}, en cada aparición, se selecciona independientemente entre H, metilo, -CF₃, alquilo C₂₋₆ sustituido con 0-3 R^{7e}, alquenilo C₃₋₆ sustituido con 0-3 R^{7e}, alquinilo C₃₋₆ sustituido con 0-3 R^{7e}, un resto carbocíclico C₃₋₁₀ sustituido con 0-3 R^{7e}, y un sistema heterocíclico (CH₂)_r de 5-6 miembros que contiene 1-4 heteroátomos seleccionados entre N, O, y S, sustituido con 0-3 R^{7e};
- 35 R^{7e}, en cada aparición, se selecciona independientemente entre alquilo C₁₋₆, alquenilo

R^{7f} C_{2-8} , alquino C_{2-8} , cicloalquilo C_{3-6} , Cl, F, Br, I, CN, NO_2 , $(CF_2)_rCF_3$, $(CH_2)_rO$ alquilo C_{1-5} , -OH, -O-alquilo C_{1-6} , SH, $(CH_2)_rS$ alquilo C_{1-5} , $(CH_2)_rNR^{7f}R^{7f}$, y $(CH_2)_r$ fenilo; en cada aparición, se selecciona independientemente entre H, alquilo C_{1-6} , y cicloalquilo C_{3-6} .

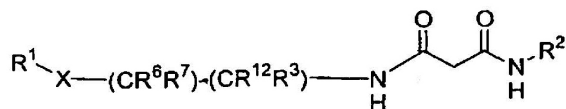
5 En otra forma de realización, R^5 se selecciona entre metilo, etilo, propilo, i-propilo, butilo, i-butilo, s-butilo, pentilo, hexilo, CF_3 , CF_2CF_3 , CF_2H , OCF_3 , Cl, Br, I, F, SCF_3 , $NR^{5a}R^{5a}$, $NHC(O)OR^{5a}$, $NHC(O)R^{5b}$, y $NHC(O)NHR^{5a}$.

10 En otra forma de realización, Z es un enlace y R^2 es un sistema heteroarilo de 5-10 miembros que contiene 1-4 heteroátomos seleccionados entre N, O, y S, sustituido con 0-3 R^7 , en el que el heteroarilo se selecciona entre indolilo, bencimidazolilo, benzofuranilo, benzotiofuranilo, benzoxazolilo, benzotiazolilo, benzotriazolilo, benzotetrazolilo, bencisoxazolilo, bencisotiazolilo, bencimidazonilo, cinolinilo, furanilo, imidazolilo, indazolilo, indolilo, isoquinolinilo isotiazolilo, isoxazolilo, oxazolilo, ftalazinilo, pirazinilo, pirazolilo, piridazinilo, piridilo, piridinilo, pirimidinilo, pirrolilo, quinazolinilo, quinolinilo, tiazolilo, tienilo, y tetrazolilo;

15 R^7 , se selecciona entre H, alquilo C_{1-6} , alqueno C_{2-6} , alquino C_{2-6} , $(CRR)_qOH$, $(CRR)_qSH$, $(CRR)_qOR^{7d}$, $(CRR)_qS(O)_pR^{7d}$, $(CRR)_rC(O)R^{7b}$, $(CRR)_rNR^{7a}R^{7a}$, $(CRR)_rC(O)NR^{7a}R^{7a}$, $(CRR)_rC(O)NR^{7a}OR^{7d}$, $(CRR)_qSO_2NR^{7a}R^{7a}$, $(CRR)_rC(O)OR^{7d}$, un resto carbocíclico $(CRR)_rC_{3-10}$ sustituido con 0-5 R^{7e} , y un sistema heterocíclico $(CRR)_r$ de 5-10 miembros que contiene 1-4 heteroátomos seleccionados entre N, O, y S, sustituido con 0-3 R^{7e} ;

20 R^{7b} , en cada aparición, se selecciona independientemente entre alquilo C_{1-6} sustituido con 0-3 R^{7e} , alqueno C_{2-8} sustituido con 0-3 R^{7e} , alquino C_{2-8} sustituido con 0-3 R^{7e} , un resto carbocíclico $(CH_2)_rC_{3-6}$ sustituido con 0-2 R^{7e} , y un sistema heterocíclico $(CH_2)_r$ de 5-6 miembros que contiene 1-4 heteroátomos seleccionados entre N, O, y S, sustituido con 0-3 R^{7e} .

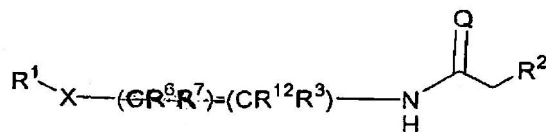
25 En otra realización, el compuesto es de la fórmula (Ia)



(Ia)

30 y R^2 es fenilo sustituido con 0-3 R^7 .

En otra forma de realización, el compuesto es de fórmula (Ib)



(Ib)

35

y R² es un sistema heteroarilo de 5-10 miembros que contiene 1-4 heteroátomos seleccionados entre N, O, y S, sustituido con 0-3 R⁷ en el que el heteroarilo se selecciona entre indolilo, bencimidazolilo, benzofuranilo, benzotiofuranilo, benzoxazolilo, benzotiazolilo, benzotriazolilo, benzotetrazolilo, bencisoxazolilo, bencisotiazolilo, bencimidazonilo, cinolinilo, furanilo, imidazolilo, indazolilo, indolilo, isoquinolinilo isotiazolilo, isoxazolilo, oxazolilo, ftalazinilo, pirazinilo, pirazolilo, piridazinilo, piridilo, piridinilo, pirimidinilo, pirrolilo, quinazolinilo, quinolinilo, tiazolilo, tienilo, and tetrazolilo.

En otra forma de realización, la presente invención se dirige al uso de un compuesto de Fórmula (I) en la preparación de un medicamento para el tratamiento de la osteoartritis, aneurisma, fiebre, efectos cardiovasculares, enfermedad de Chron, insuficiencia cardiaca congestiva, enfermedades autoinmunes, infección por VIH, demencia asociada a VIH, psoriasis, fibrosis pulmonar idiopática, arterioesclerosis por trasplante, trauma cerebral inducido física o químicamente, enfermedad inflamatoria del intestino, alveolitis, colitis, lupus sistémico eritematoso, nefritis por suero nefrotóxico, glomerulonefritis, asma, esclerosis múltiple, arterioesclerosis, y artritis reumatoide.

En otra forma de realización, la presente invención se dirige a un compuesto de fórmula (I) para uso en terapia.

Esta invención abarca también todas las combinaciones de los aspectos preferidos de la invención señalados en el presente documento. Se entiende que cualquiera y todas las formas de realizaciones de la presente invención pueden tomarse en conjunto con otra forma de realización para describir de manera adicional incluso las formas de realización más preferidas de la presente invención. Además, se entiende que cualquier elemento de una forma de realización se va a combinar con cualquiera y todos los otros elementos de las formas de realización para describir las formas de realización adicionales.

Definiciones

Los compuestos descritos en el presente documento pueden tener centros asimétricos. Se pueden aislar los compuestos de la presente invención que contienen un átomo sustituido asimétricamente en formas ópticamente activas o racémicas. Se conoce en la técnica como preparar formas ópticamente activas tales como mediante resolución de formas racémicas o mediante síntesis de materiales de partida ópticamente activos. Muchos isómeros geométricos de olefinas, dobles enlaces C=N, y similares están presentes en los compuestos descritos en el presente documento, y se contemplan todos los mencionados isómeros estables en la presente invención. Se describen isómeros geométricos cis y trans de los compuestos de la presente invención y se pueden aislar como una mezcla de isómeros o como formas isómeras separadas.

Se pretenden todas las formas racémicas, diastereómeras, quirales y todas las formas isómeras geométricas de una estructura, a no ser que esté específicamente indicada la estereoquímica específica o la forma isómera.

Un enantiómero de un compuesto de Fórmula 1 puede mostrar superior actividad en comparación con otro. De esta manera, se considera que todas las estereoquímicas son parte de la presente invención. Cuando se necesite, se puede conseguir la separación del material racémico mediante HPLC usando una columna quiral o mediante resolución usando un agente de resolución tal como cloruro canfónico como en Steven D. Young, y col, *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, 1995, 2602-2605.

El término "sustituido", tal como se usa en el presente documento, significa que uno o más hidrógenos cualesquiera en el átomo o anillo designado se sustituye con una selección del grupo indicado, con la condición de que no se exceda la valencia normal del átomo o del átomo del anillo designado, y que la sustitución da como resultado un compuesto estable. Cuando un sustituyente es ceto (es decir, =O), entonces, se sustituyen 2 hidrógenos en el átomo.

Cuando aparece cualquier variable (por ejemplo, R¹⁰) más de una vez en cualquier constituyente o fórmula de un compuesto, su definición en cada aparición es independiente de su definición en cada otro caso. De esta manera, por ejemplo, si se muestra que se va a sustituir un grupo con 0-2 R¹⁰, entonces dicho grupo se puede sustituir opcionalmente con hasta dos grupos R¹⁰ y R¹⁰ en cada aparición se selecciona independientemente de la definición de R¹⁰. También, son permisibles combinaciones de sustituyentes y/o variables solo si dichas combinaciones dan como resultados compuestos estables.

Cuando se muestra que un enlace en un sustituyente cruza un enlace que conecta dos átomos en un anillo, entonces se puede unir dicho sustituyente a cualquier átomo en el anillo. Cuando se relaciona un sustituyente sin indicar el átomo mediante el cual dicho sustituyente se une al resto del compuesto de una fórmula dada, entonces dicho sustituyente se puede unir mediante cualquier átomo en dicho sustituyente. Son permisibles combinaciones de sustituyentes y/o variables solo si dichas combinaciones dan como resultado compuestos estables.

Tal como se usa en el presente documento, "alquilo C₁₋₈" se pretende que incluya grupos hidrocarburos alifáticos saturados de cadena lineal y ramificada que tengan el número especificado de átomos de carbono, los ejemplos de los cuales incluyen metilo, etilo, n-propilo, i-propilo, n-butilo, i-butilo, sec-butilo, t-butilo, pentilo, y hexilo. Alquilo C₁₋₈, se pretende que incluya grupos alquilo C₁, C₂, C₃, C₄, C₅, C₆, C₇, y C₈. "Alquenilo" se pretende que incluya cadenas de hidrocarburos tanto de configuración lineal como ramificada y uno o más enlaces carbono-carbono insaturados que se pueden producir en cualquier punto estable a lo largo de la cadena, tales como etenilo, y propenilo. "Alquinilo" se pretende que incluya cadenas de hidrocarburos tanto de

configuración lineal como ramificada y uno o más triples enlaces carbono-carbono insaturados que se pueden producir en cualquier punto estable a lo largo de la cadena, tales como etinilo y propinilo. "cicloalquilo C₃₋₆" se pretende que incluya grupos de anillos saturados que tengan el número especificado de átomos de carbono en el anillo, incluyendo sistemas de anillos mono, bi, o policíclicos, tales como ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, y cicloheptilo en el caso de cicloalquilo C₇. Cicloalquilo C₃₋₆, se pretende que incluya grupos cicloalquilo C₃, C₄, C₅, y C₆.

Se pretende que "halo" o "halógeno" tal como se usa en el presente documento, se refiera a flúor, cloro, bromo y yodo; y "haloalquilo" incluya grupos de hidrocarburos alifáticos saturados de cadena lineal y ramificada, por ejemplo CF₃, que tiene el número especificado de átomos de carbono, sustituidos con 1 o más halógenos (por ejemplo -C_vF_w, en el que v = 1 a 3 y w = 1 a (2v+1)).

Tal como se usa en el presente documento, se pretende que el término "cetal cíclico de 5-6 miembros) signifique 1,3-dioxolano 2,2-disustituido o 1,3-dioxano 2,2-disustituido y sus derivados.

Tal como se usa en el presente documento, se pretende que "carbociclo" o "resto carbocíclico" signifique cualquier resto monocíclico o bicíclico de 3, 4, 5, 6, o 7 miembros o bicíclico o tricíclico de 7, 8, 9, 10, 11, 12, o 13 miembros, cualquiera de los cuales puede ser saturado, parcialmente insaturado, o aromático. Los ejemplos de dichos carbociclos incluyen ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo, adamantilo, ciclooctilo; [3.3.0]bicyclooctano, [4.3.0]bicyclononano, [4.4.0]bicyclodecano (decalina), [2.2.2]bicyclooctano, fluorenilo, fenilo, naftilo, indanilo, adamantilo, o tetrahidronaftilo (tetralina).

Tal como se usa en el presente documento, se pretende que el término "heterociclo" o "sistema heterocíclico" signifique un anillo monocíclico o bicíclico de 5, 6, o 7 miembros estable o heterocíclico bicíclico de 7, 8, 9, o 10 miembros que sea saturado, parcialmente insaturado o insaturado (aromático), y que esté constituido por átomos de carbono y 1, 2, 3 o 4 heteroátomos independientemente seleccionados entre el grupo constituido por N, NH, O y S e incluya cualquier grupo bicíclico en el cual cualquiera de los anillos heterocíclicos anteriormente definidos se condense con un anillo benceno. Se pueden oxidar opcionalmente los heteroátomos de nitrógeno y azufre, se puede unir el anillo heterocíclico a su grupo colgante en cualquier heteroátomo o átomo de carbono que de cómo resultado una estructura estable. El anillo heterocíclico descrito en el presente documento se puede sustituir en un átomo de carbono o en un átomo de nitrógeno si el compuesto resultante es estable. Si se señala específicamente, se puede cuaternizar opcionalmente un nitrógeno en el heterociclo. Se prefiere que cuando el número total de átomos de S y O en el heterociclo exceda de 1, entonces, estos heteroátomos no sean adyacentes entre sí. Tal como se usa en el presente documento, el término "sistema heterocíclico aromático" o

“heteroarilos” se pretende que signifique un anillo aromático monocíclico o bicíclico de 5 a 7 miembros o heterocíclico bicíclico de 7 a 10 miembros estable que esté constituido por átomos de carbono y entre 1 a 4 heteroátomos independientemente seleccionados entre el grupo constituido por N, O y S y sea aromático en la naturaleza.

5 Los ejemplos de heterociclos incluyen 1H-indazol, 2-pirrolidonilo, 2H,6H-1,5,2-ditiazinilo, 2H-pirrolilo, 1H-indolilo, 4-piperidonilo, 4aH-carbazol, 4H-quinolizinilo, 6H-1,2,5-tiadiazinilo, acridinilo, azocinilo, bencimidazolilo, benzofuranilo, benzotiofuranilo, benzotiofenilo, benzooxazolilo, benzotiazolilo, benzotriazolilo, benzotetrazolilo, bencisoxazolilo, bencisotiazolilo, bencimidazonilo, carbazolilo, 4aH-carbazolilo, β -carbolinilo, cromanilo, cromenilo, cinolinilo, 10 decahidroquinolinilo, 2H,6H-1,5,2-ditiazinilo, dihidrofuro[2,3-b]tetrahydrofurano, furanilo, furazanilo, imidazolidinilo, imidazolinilo, imidazolilo, indazolilo, indolenilo, indolinilo, indolizinilo, indolilo, isobenzofuranilo, isocromanilo, isoindazolilo, isoindolinilo, isoindolilo, isoquinolinilo (bencimidazolilo), isotiazolilo, isoxazolilo, morfolinilo, naftiridinilo, octahidroisoquinolinilo, oxadiazolilo, 1,2,3-oxadiazolilo, 1,2,4-oxadiazolilo, 1,2,5-oxadiazolilo, 1,3,4-oxadiazolilo, 15 oxazolidinilo, oxazolilo, oxazolidinilopirimidinilo, fenantridinilo, fenantrolinilo, fenarsazinilo, fenazinilo, fenotiazinilo, fenoxatiinilo, fenoxazinilo, ftalazinilo, piperazinilo, piperidinilo, pteridinilo, piperidonilo, 4-piperidonilo, pteridinilo, purinilo, piranilo, pirazinilo, pirazolidinilo, pirazolinilo, pirazolilo, piridazinilo, piridooxazol, piridoimidazol, piridotiazol, piridinilo, piridilo, pirimidinilo, pirrolidinilo, pirrolinilo, pirrolilo, quinazolinilo, quinolinilo, 4H-quinolizinilo, quinoxalinilo, 20 quinuclidinilo, carbolinilo, tetrahydrofuranilo, tetrahydroisoquinolinilo, tetrahydroquinolinilo, 6H-1,2,5-tiadiazinilo, 1,2,3-tiadiazolilo, 1,2,4-tiadiazolilo, 1,2,5-tiadiazolilo, 1,3,4-tiadiazolilo, tiantrenilo, tiazolilo, tienilo, tienotiazolilo, tienooxazolilo, tienoimidazolilo, tiofenilo, triazinilo, 1,2,3-triazolilo, 1,2,4-triazolilo, 1,2,5-triazolilo, 1,3,4-triazolilo, tetrazolilo, y xantenilo. En otro aspecto de la invención, los heterociclos incluyen, pero no se limitan a, piridinilo, tiofenilo, furanilo, indazolilo, 25 benzotiazolilo, bencimidazolilo, benzotiafenilo, benzofuranilo, benzoxazolilo, bencisoxazolilo, quinolinilo, isoquinolinilo, imidazolilo, indolilo, isoindolilo, piperidinilo, piperidonilo, 4-piperidonilo, piperonilo, pirrazolilo, 1,2,4-triazolilo, 1,2,3-triazolilo, tetrazolilo, tiazolilo, oxazolilo, pirazinilo, and pirimidinilo. Se incluyen también los anillos condensados y los compuestos espiro que contienen, por ejemplo, los anteriores heterociclos.

30 Los ejemplos de heteroarilos son 1H-indazol, 2H,6H-1,5,2-ditiazinilo, indolilo, 4aH-carbazol, 4H-quinolizinilo, 6H-1,2,5-tiadiazinilo, acridinilo, azocinilo, bencimidazolilo, benzofuranilo, benzotiofuranilo, benzotiofenilo, benzooxazolilo, benzotiazolilo, benzotriazolilo, benzotetrazolilo, bencisoxazolilo, bencisotiazolilo, bencimidazonilo, carbazolilo, 4aH-carbazolilo, β -carbolinilo, cromanilo, cromenilo, cinolinilo, decahidroquinolinilo, 2H, 6H-1,5,2-ditiazinilo, dihidrofuro[2,3- 35 b]tetrahydrofurano, furanilo, furazanilo, imidazolidinilo, imidazolinilo, imidazolilo, indazolilo,

indolenilo, indolinilo, indolizínilo, indolilo, isobenzofuranilo, isocromanilo, isoindazolilo, isoindolinilo, isoindolilo, isoquinolinilo (bencimidazolilo), isotiazolilo, isoxazolilo, morfolinilo, naftiridinilo, octahidroisoquinolinilo, oxadiazolilo, 1,2,3-oxadiazolilo, 1,2,4-oxadiazolilo, 1,2,5-oxadiazolilo, 1,3,4-oxadiazolilo, oxazolidinilo, oxazolilo, oxazolidiniloperimidinilo, fenantridinilo, fenantrolinilo, 5 fenarsazinilo, fenazinilo, fenotiazinilo, fenoxatiinilo, fenoxazinilo, ftalazinilo, piperazinilo, piperidinilo, pteridinilo, piperidonilo, 4-piperidonilo, pteridinilo, purinilo, piranilo, pirazinilo, pirazolidinilo, pirazolinilo, pirazolilo, piridazinilo, pridooxazol, piridoimidazol, piridotiazol, piridinilo, piridilo, pirimidinilo, pirrolidinilo, pirrolinilo, pirrolilo, quinazolinilo, quinolinilo, 4H-quinolizínilo, quinoxalinilo, quinuclidinilo, carbolinilo, tetrahidrofuranilo, tetrahidroisoquinolinilo, tetrahidroquinolinilo, 6H-1,2,5-10 tiadiazinilo, 1,2,3-tiadiazolilo, 1,2,4-tiadiazolilo, 1,2,5-tiadiazolilo, 1,3,4-tiadiazolilo, tiantrenilo, tiazolilo, tienilo, tienotiazolilo, tienooxazolilo, tienoimidazolilo, tiofenilo, triazinilo, 1,2,3-triazolilo, 1,2,4-triazolilo, 1,2,5-triazolilo, 1,3,4-triazolilo, tetrazolilo, y xantenilo. En otro aspecto de la invención, los ejemplos de heteroarilo son indolilo, bencimidazolilo, benzofuranilo, benzotiofuranilo, benzooxazolilo, benzotiazolilo, benzotriazolilo, benzotetrazolilo, bencisoxazolilo, bencisotiazolilo, 15 bencimidazonilo, cinolinilo, furanilo, imidazolilo, indazolilo, indolilo, isoquinolinilo isotiazolilo, isoxazolilo, oxazolilo, pirazinilo, pirazolilo, piridazinilo, piridilo, piridinilo, pirimidinilo, pirrolilo, quinazolinilo, quinolinilo, tiazolilo, tienilo, y tetrazolilo.

Tal como se usa en el presente documento, el término “acetal cíclico” o la frase, cuando dos variables “se unen para formar un acetal cíclico” se pretende que signifique el sustituyente-O-20 CH₂-O-.

La frase “farmacéuticamente aceptable” se emplea en el presente documento para referirse a los compuestos, materiales, composiciones, y/ formas de dosificación que están, dentro del alcance de un juicio médico bien fundado, adecuado para el uso en contacto con los tejidos de los seres humanos y animales si excesiva toxicidad, irritación, respuesta alérgica, u otros 25 problemas o complicaciones, que corresponde a una relación beneficio/riesgo razonable.

Tal como se usa en el presente documento, “sales farmacéuticamente aceptables” se refieren a los derivados de los compuestos dados a conocer en los que el compuesto parental se modifica preparando sales de ácido o de base del mismo. Los ejemplos de sales farmacéuticamente aceptables incluyen sales ácidas minerales u orgánicas de restos básicos 30 tales como aminas; sales alcalinas u orgánicas de restos ácidos tales como ácidos carboxílicos; y similares. Las sales farmacéuticamente aceptables incluyen las sales no tóxicas convencionales o las sales de amonio cuaternario del compuesto parental formado, por ejemplo, de ácidos inorgánicos u orgánicos no tóxicos. Por ejemplo, dichas sales no tóxicas convencionales incluyen las derivadas de ácidos inorgánicos tales como clorhídrico, bromhídrico, sulfúrico, sulfámico, 35 fosfórico y nítrico; y las sales preparadas a partir de ácidos orgánicos tales como acético,

propiónico, succínico, glicólico, esteárico, láctico, málico, tartárico, cítrico, ascórbico, pamoico, maleico, hidroximaleico, fenilacético, glutámico, benzoico, salicílico, sulfanílico, 2-acetoxibenzoico, fumárico, toluensulfónico, metanosulfónico, etano disulfónico, oxálico e isetiónico.

5 Se pueden sintetizar las sales farmacéuticamente aceptables de la presente invención a partir del compuesto parental que contiene un resto básico o ácido mediante procedimientos químicos convencionales. Generalmente, se pueden preparar dichas sales haciendo reaccionar las formas de ácido o base libres 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 del tipo éter, acetato de etilo, etanol, isopropanol, o 10 acetonitrilo. Se encuentra la lista de sales adecuadas en Remington's Pharmaceutical Sciences, 17^a ed., Mack Publishing Company, Easton, PA, 1985, p. 1418.

Ya que se conocen profármacos que potencian numerosas cualidades favorables de las composiciones farmacéuticas (por ejemplo, solubilidad, biodisponibilidad, fabricación, etc...) se pueden administrar los compuesto de la presente invención en forma de profármaco. De esta 15 manera, se dan a conocer profármacos de los compuestos reivindicados actualmente, los procedimientos de administración de los mismos y las composiciones que contienen los mismos. "Profármacos", se pretende que incluya vehículos unidos covalentemente que liberan un fármaco parental activo de la presente invención *in vivo* cuando se administra dicho profármaco a un sujeto mamífero. Los profármacos de los compuestos de la presente invención se preparan modificando 20 grupos funcionales presentes en el compuesto de tal manera que las modificaciones se escinden, tanto de manera rutinaria como *in vivo*, del compuesto parental. Los profármacos incluyen compuestos en los que un grupo hidroxilo, amino, o sulfidrilo se une a cualquier grupo que, cuando se administra el profármaco a un sujeto mamífero, escinde éste para formar un grupo hidroxilo libre, amino libre, o sulfidrilo libre, respectivamente. Los ejemplos de profármacos incluyen 25 derivados de acetato, formiato y benzoato de grupos funcionales alcohol y amina en los compuestos de la presente invención.

"Compuesto estable" y "estructura estable" se entiende que indican un compuesto que es suficientemente robusto para sobrevivir al aislamiento en un grado de pureza útil a partir de una mezcla de reacción, y formulación en un agente terapéutico eficaz. La presente invención se 30 pretende que exprese compuestos estables.

"Cantidad terapéuticamente eficaz" se pretende que incluya una cantidad de un compuesto de la presente invención sola o una cantidad de la combinación de compuestos reivindicada o una cantidad de un compuesto de la presente invención en combinación con otros ingredientes activos eficaces para inhibir MCP-1 o eficaces para tratar o evitar trastornos inflamatorios.

35 Tal como se usa en el presente documento, "tratar" o "tratamiento" cubre el tratamiento de

un estado de enfermedad en un mamífero, particularmente en un ser humano, e incluye: (a) evitar el estado de enfermedad a partir de que se produce en un animal, en particular, cuando dicho mamífero está predispuesto al estado de enfermedad pero no se ha diagnosticado aún que tiene éste; (b) inhibir el estado de enfermedad, es decir, deteniendo su desarrollo; y/o (c) aliviar el estado de enfermedad, es decir, producir la regresión del estado de enfermedad.

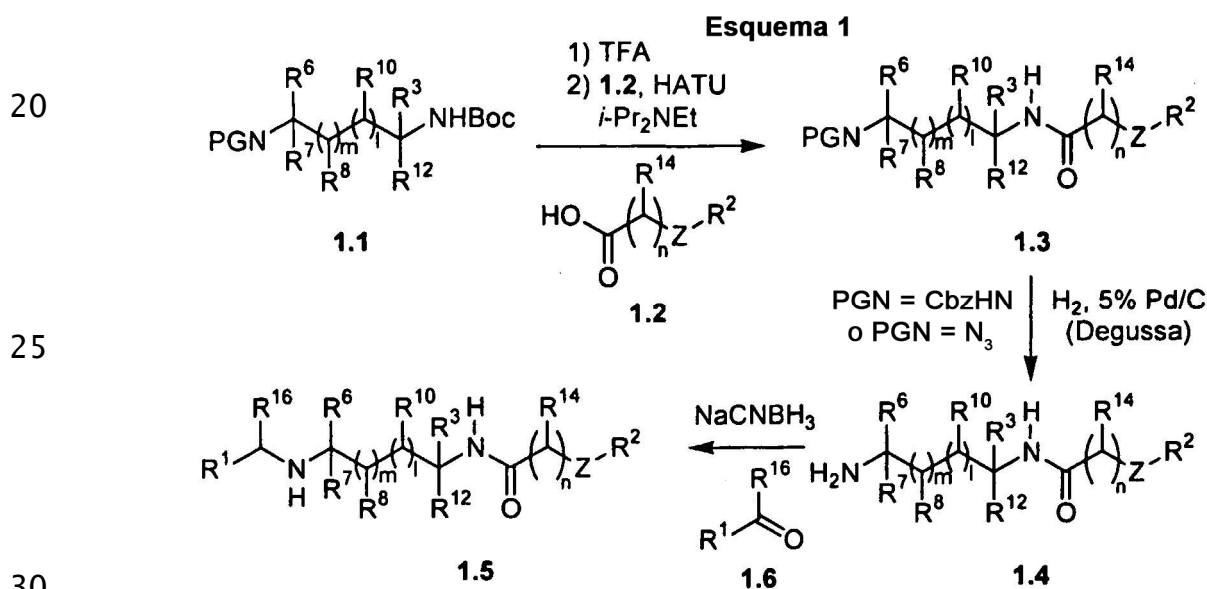
Síntesis

Se pueden preparar los compuestos de la presente invención de numerosas maneras bien conocidas por un experto en la técnica de la síntesis orgánica. Se pueden sintetizar los compuestos de la presente invención usando los procedimientos descritos a continuación, junto con los procedimientos sintéticos conocidos en la técnica de la química orgánica sintética, o variaciones de los mismos como apreciarán los expertos en la técnica los procedimientos preferidos incluyen los descritos a continuación.

Se pueden preparar los compuestos novedosos de esta invención usando las reacciones y técnicas descritas en esta sección. Se llevan a cabo las reacciones en disolventes apropiados para los reactivos y materiales empleados y son adecuados para las transformaciones que se están efectuando. También, en la descripción de los procedimientos sintéticos descritos a continuación, se va a entender que todas las condiciones de reacción propuestas, incluyendo la elección del disolvente, la atmósfera de reacción, la temperatura de reacción, la duración del experimento y los procedimientos de trabajo, se escogen para ser las condiciones normalizadas de la reacción, que una persona experta en la técnica debe reconocer fácilmente. Una persona experta en la técnica de la síntesis orgánica entiende que la funcionalidad presente en diversas porciones de la molécula debe ser compatible con los reactivos y reacciones propuestos. Dichas restricciones de los sustituyentes que son compatibles con las condiciones de reacción serán fácilmente evidentes para una persona experta en la técnica y los procedimientos alternativos que se deben usar a continuación. Esto requerirá algunas veces un juicio para modificar el orden de las etapas sintéticas o para seleccionar un esquema de procedimiento concreto sobre otro con el fin de obtener un compuesto deseado de la invención. Se reconocerá que otra consideración principal en la planificación de cualquier ruta sintética en este campo es la juiciosa elección del grupo protector usado para la protección de los grupos funcionales reactivos presentes en los compuestos descritos en esta invención. Está en Greene y Wuts (Protective Groups In Organic Synthesis, Wiley and Sons, 1999) un recuento autorizado que describe las muchas alternativas del método formado.

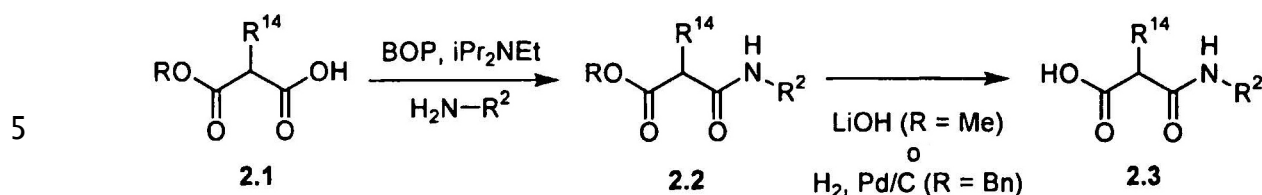
Están disponibles los compuestos de fórmula **1.5** tal como se muestra en el Esquema 1. Una diamina diferencialmente **1.1** se desprotege individualmente y se acopla con un ácido

carboxílico **1.2** para proporcionar la amida **1.3**. Para sustratos con grupos ácidos sensibles a R³ (es decir, terc-butil ésteres o éteres), se consigue fácilmente de manera adicional una eliminación selectiva del grupo N-Boc (Frank S. Gibson, y col, J. Org. Chem. 1994, 59, 3216). El otro término de la subunidad diamina de **1.3** se desvela mediante hidrogenación, y la amina nascente se conjuga fácilmente con aldehídos **1.6** (R¹⁶ = H) y cetonas **1.6** en condiciones reductoras (MeOH, NaCNBH₃ o THF, AcOH, NaHB(OAc)₃) para proporcionar la amina secundaria deseada **1.5**. La química que se muestra en el Esquema 1 es bastante general, como una amplia matriz de aldehídos **1.6** (R¹⁶ = H) y cetonas **1.6** que están comercialmente disponibles. De esta manera, el estímulo principal en la producción de compuestos de fórmula **1.5** se basa en dos áreas: la síntesis de diaminas diferencialmente protegidas **1.1** y la síntesis de ácidos carboxílicos protegidos **1.2**. La síntesis de numerosas diaminas relevantes diferencialmente protegidas **1.1** se ha discutido por los inventores anteriormente (véase: P. H. Carter, R. J. Cherney, documento WO-PCT 0250019, 2002.). En los Esquemas 2 y 3 se muestran dos síntesis generales de ácidos carboxílicos apropiados **1.2**. Otros muchos ácidos carboxílicos **1.2**, incluyendo aquellos con n = 0 y Z = enlace, están tanto comercialmente disponibles como se preparan fácilmente. Se describen las formas de realización específicas de esta invención en la sección de "Ejemplos"; esta sección detalla también rutas sintéticas alternativas de los compuestos de fórmula **1.5**.



Se sintetizan una serie de variantes de malonamidas de fórmula **1.2** tal como se muestra en el Esquema 2. Están comercialmente disponibles algunos monoésteres de ácido malónico **2.1** y se pueden acoplar a aminas comercialmente disponibles para proporcionar las malonamidas **2.2**. La eliminación de R mediante la metodología apropiada (hidrólisis con LiOH o KOH; o hidrogenólisis con Pd/C y H₂) da como resultado los carboxilatos **2.3**.

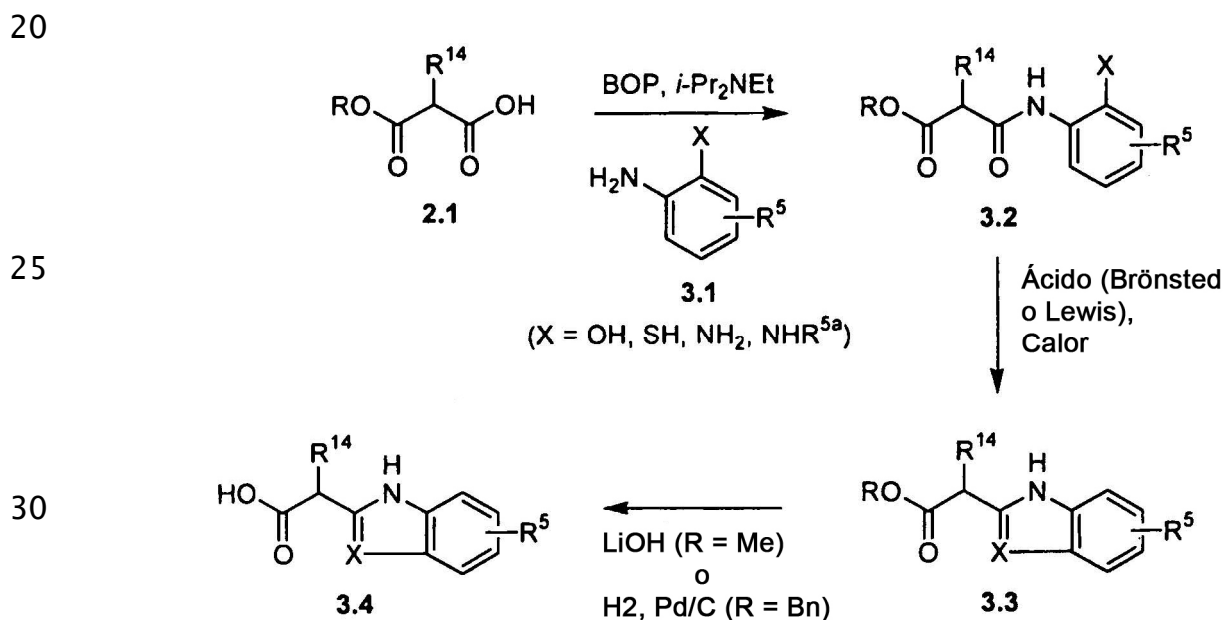
Esquema 2



10 Se sintetizan una serie de variantes heterocíclicas de **1.2** tal como se muestra en el Esquema 3. Se pueden acoplar monoésteres de ácido malónico **2.1** a anilinas mixtas **3.1** para dar como resultado las amidas **3.2**. Se pueden ciclar estas amidas (en las que X = OH, SH, NH₂, NHR^{5a}) para dar **3.3** (K. Takeuchi y col. Bioorg. Med. Chem. Lett. 2000, 2347; G. Nawwar y col. Collect. Czech. Chem. Commun. 1995, 2200; T. Hisano y col. Chem. Pharm. Bull. 1982, 2996). Se pueden preparar compuestos de fórmula 3.3 directamente a través de la condensación de los ácidos **2.1** y las anilinas bifuncionalizadas **3.1** en las condiciones apropiadas (G. Trapani y col. Eur. J. Med. Chem. 1992, 39; P. Baudet y col. Helv. Chim. Acta. 1970, 1683; D. McKinnon y col. Can J. Chem. 1988, 2339; K. Nivalkar y col. Synth. Commun. 1996, 3535). En cualquier caso, la eliminación de R de **3.3** mediante la metodología apropiada (hidrólisis con LiOH o KOH; o hidrogenólisis con Pd/C y H₂) da como resultado los carboxilatos **3.4**.

15

Esquema 3



35 Otras características de la invención serán evidentes en el curso de las siguientes descripciones de las formas de realización a modo de ejemplo que se proporcionan para

ilustración de la invención.

Ejemplos

Las abreviaturas usadas en los ejemplos se definen como sigue: “1 x” para una vez, “2 x” para dos veces, “3 x” para tres veces, “C” para grados Celsius, “eq” para equivalente o equivalentes, “g” para g o gramos, “mg” para miligramo o miligramos, “ml” para mililitro o mililitros, “¹H” para protón, “h” para hora o horas, “M” para molar, “min” para minuto o minutos, “MHz” para megahercio, “MS” para espectroscopía de masas, “RMN” para espectroscopía de resonancia magnética nuclear, “rt” para temperatura ambiente, “tlc” para cromatografía en capa fina, “v/v” para relación volumen a volumen, “α”, “β”, “R” y “S” son designaciones estereoquímicas familiares a los expertos en la técnica.

En los siguientes Ejemplos, los Ejemplos 24 a 27 quedan comprendidos fuera del alcance de la presente invención y se proporcionan únicamente por referencia.

Ejemplo 1

N-((1S,2S)-1-((2,4-Dimetil-bencilamino)-metil)-2-hidroxi-pentil)-N'-(2-trifluorometil-fenil)-malonamida (1a) Se trató secuencialmente una disolución de malonato de monobencilo (890 mg, 4,6 mmol) en 3:1 de CH₂Cl₂/DMF (24 ml) con N, N-diisopropiletilamina (2,0 ml, 11,5 mmol), 2-trifluorometil-fenilamina (0,6 ml, 4,6 mmol), y HATU (2,1 g, 5,5 mmol). Se agitó la mezcla durante 12 h a RT, se concentró a vacío, y se repartió entre EtOAc y disolución saturada de NH₄Cl. Se extrajo la fase acuosa con EtOAc (1 x). Se lavaron los extractos orgánicos combinados con disolución saturada de NaHCO₃ y salmuera, se secaron (Na₂SO₄), se filtraron, y se concentraron a vacío. Se purificó el residuo mediante cromatografía instantánea para proporcionar el bencil éster del ácido N-(2-trifluorometil-fenil)-malonámico (894 mg, rendimiento del 57 %). Se disolvió este material en EtOAc (35 ml). Se cargó la disolución resultante con Pd/C al 10 % (178 mg), se agitó con H₂ (1 atm) durante 12 h a RT, se filtró, y se concentró a vacío para proporcionar el ácido N-(2-trifluorometil-fenil)-malonámico (621 mg, rendimiento del 95 %). Se combinó una porción de este material (100 mg, 0,4 mmol) con el bencil éster del ácido [(2S, 3S)-2-amino-3-hidroxi-hex-4-inil]-carbámico (150 mg, 0,4 mmol, preparado tal como se describe en el documento WO PCT 0250019) y se disolvió en 6 ml de 3:1 de CH₂Cl₂/DMF. Se cargó secuencialmente la disolución resultante con N, N-diisopropiletilamina (0,35 ml, 1,5 mmol) y HATU (182 mg, 0,48 mmol). Se agitó la mezcla durante 12 h a RT, se concentró a vacío, y se repartió entre EtOAc y disolución saturada de NH₄Cl. Se extrajo la fase acuosa con EtOAc (1 x). Se lavaron los extractos orgánicos combinados con disolución saturada de NaHCO₃ y salmuera, se secaron (Na₂SO₄), se filtraron, y se concentraron a vacío. Se purificó el residuo mediante cromatografía instantánea para proporcionar el bencil éster

de ácido {(2S, 3S)-3-hidroxi-2-[2-(2-trifluorometilfenilcarbamoilo)-acetilamino]-hex-4-inil}-carbámico (54 mg, rendimiento del 28 %). MS encontrado: (M + Na)⁺ = 514,5.

(1b) Se cargó una disolución del bencil éster del ácido {(2S, 3S)-3-hidroxi-2-[2-(2-trifluorometilfenilcarbamoilo)-acetilamino]-hex-4-inil}-carbámico (54 mg, 0,11 mmol) en MeOH (2 ml) con Pd/C al 5%, tipo Degussa (10 mg), se agitó con H₂ (1 atm) durante 12 h a RT, se filtró, y se concentró a vacío. Se disolvió el residuo en MeOH (2 ml). Se cargó secuencialmente la disolución resultante con 2,4-dimetilbenzaldehído y cianoborohidruro de sodio, se agitó durante 12 h a RT, se detuvo rápidamente con disolución saturada de NaHCO₃, y se extrajo dos veces con EtOAc. Se combinaron los extractos orgánicos, se lavaron con salmuera, se secaron (Na₂SO₄), se filtraron y se concentraron a vacío. La purificación del residuo mediante HPLC en fase inversa proporcionó el compuesto del título como un polvo de color blanco tras la liofilización. MS encontrado: (M + H)⁺ = 480,6.

Ejemplo 2

N-((1S,2S)-1-((2,4-Dimetil-bencilamino)-metil)-2-hidroxi-pentil)-N'-(3-trifluorometil-fenil)-malonamida

(2a) Se repitió el procedimiento 1a, sustituyendo la 3-trifluorometil-fenilamina por la 2-trifluorometil-fenilamina. A continuación se llevó a cabo el producto purificado mediante el procedimiento 1b para dar como resultado el compuesto del título como un polvo de color blanco tras la HPLC en fase inversa y la liofilización. MS encontrado: (M + H)⁺ = 480,3.

Ejemplo 3

N-((1S,2S)-1-((2,4-Dimetil-bencilamino)-metil)-2-hidroxi-pentil)-N'-(4-trifluorometil-fenil)-malonamida

(3a) Se repitió el procedimiento 1a, sustituyendo la 4-trifluorometil-fenilamina por la 2-trifluorometil-fenilamina. A continuación se llevó a cabo el producto purificado mediante el procedimiento 1b para dar como resultado el compuesto del título como un polvo de color blanco tras la HPLC en fase inversa y la liofilización. MS encontrado: (M + H)⁺ = 480,5.

Ejemplo 4

terc-butil éster del ácido [2-(2-((1S,2S)-1-((2,4-dimetil-bencilamino)-metil)-2-hidroxi-pentilcarbamoilo)-acetilamino)-4-trifluorometilfenil]-carbámico

(4a) Se enfrió a -78° C una disolución de 2-nitro-4-trifluorometil-fenilamina (5,0 g, 24,3 mmol) en THF (150 ml) y se trató con NaHMDS (53,5 ml de una disolución de THF 1,0 M, 53 mmol). Se agitó la disolución durante 1 h a -78° C y a continuación se cargó con una disolución de di-(terc-butil)dicarbonato (5,3 g, 24,3 mmol) en THF (50 ml); se dejó calentar la reacción a RT en el baño de agua de fusión manteniendo la agitación durante 12 horas. Se concentró la mezcla a

vacío y se disolvió el residuo en EtOAc. Se lavó esta disolución con HCl 1N (3x), H₂O (2x) y salmuera (1x) antes de secarse (Na₂SO₄), filtrarse, y concentrarse a vacío. Se purificó el residuo mediante cromatografía instantánea para dar como resultado el terc-butil éster del ácido (2-nitro-4-trifluorometil-fenil)-carbámico (5,3 g, rendimiento del 71 %). Se disolvió la totalidad de este material en MeOH (120 ml). Se cargó la disolución resultante con Pd/C al 5 %, de tipo Degussa (10 mg), se agitó con H₂ (1 atm) durante 12 h a RT, se filtró, y se concentró a vacío para dar como resultado el terc-butil éster del ácido (2-amino-4-trifluorometil-fenil)-carbámico (4,47 g, rendimiento del 95 %). RMN ¹H(CD₃OD, 300 MHz): δ 1,52 (s, 9H), 6,91 (d, 1H), 7,04 (s, 1H), 7,42 (d, 1H); RMN ¹⁹F(CD₃OD, 300 MHz): δ -64,3 (s).

(4b) Se repitió el procedimiento 1a, sustituyendo el terc-butil éster del ácido (2-amino-4-trifluorometil-fenil)-carbámico. Se llevó a cabo el producto purificado mediante el procedimiento 1b para dar como resultado el compuesto del título como un polvo de color blanco tras la HPLC en fase inversa y la liofilización. MS encontrado: (M + H)⁺ = 595,5.

Ejemplo 5

N-(2-Amino-5-trifluorometil-fenil)-N'-(((1S,2S)-1-[(2,4-dimetil-bencilamino)-metil]-2-hidroxi-pentil)-malonamida

(5a) Se disolvió el compuesto terc-butil éster de ácido [2-(2-((1S, 2S)-1-[(2,4-dimetil-bencilamino)-metil]-2-hidroxi-pentilcarbamoil)-acetilamino)-4-trifluorometil-fenil]-carbámico (24 mg, 0,04 mmol, véase el procedimiento 4b anterior) en CH₂Cl₂ (1,5 ml) y se trató con TFA (0.5 ml). Se agitó la disolución durante 3 h y a continuación se concentró a vacío. Se disolvió el residuo en benceno y se concentró a vacío; se repitió este procedimiento. Se purificó el residuo mediante HPLC en fase inversa para dar como resultado el compuesto del título como un polvo de color blanco tras la liofilización. MS encontrado: (M + H)⁺ = 495,2.

Ejemplo 6

N-(((1S,2S)-1-[(2,4-Dimetil-bencilamino)-metil]-2-hidroxi-pentil)-N'-(3-trifluorometox-fenil)-malonamida

(6a) Se repitió el procedimiento 1a, sustituyendo la metatrifluorometoxianilina por la 2-trifluorometil-fenilamina. A continuación se llevó a cabo el producto purificado mediante el procedimiento 1b para dar como resultado el compuesto del título como un polvo de color blanco tras la HPLC en fase inversa y la liofilización. MS encontrado: (M + H)⁺ = 496,4.

Ejemplo 7

N-(3,5-Bis-trifluorometil-fenil-N'-{(1S,2S)-1-[(2,4-dimetil-bencilamino)-metil]-2-hidroxi-pentil}-malonamida

(7a) Se repitió el Procedimiento 1a, sustituyendo la 3,5-bis(trifluorometil)anilina por la 2-trifluorometil-fenilamina. Se llevó a cabo el producto purificado mediante el procedimiento 1b para dar como resultado el compuesto del título como un polvo de color blanco tras la HPLC en fase inversa y la liofilización. MS encontrado: (M + H)⁺ = 548,3.

Ejemplo 8

10 terc-butil éster del ácido [3-(2-{(1S,2S)-1-[(2,4-dimetil-bencilamino)-metil]-2-hidroxi-pentilcarbamoil}-acetilamino)-5-trifluorometilfenil]-carbámico

(8a) Se enfrió a -78° C una disolución de la 5-trifluorometil-benceno-1,3-diamina (1,0 g, 5,8 mmol) en THF (25 ml) y se trató con NaHMDS (12 ml de una disolución de THF 1,0 M, 12 mmol). Se agitó la disolución durante 1 h a -78° C, y a continuación se cargó con una disolución de di-15 (terc-butil)dicarbonato (1,3 g, 5,8 mmol) en THF (10 ml); se dejó calentar la reacción a RT en el baño frío de fusión manteniendo la agitación durante 12 h. Se concentró la mezcla a vacío y se disolvió el residuo en EtOAc. Se lavó esta disolución con HCl 1N (3x), H₂O (2x), y salmuera (1x) antes de secarse (Na₂SO₄), filtrarse, y concentrarse a vacío. Se purificó el residuo mediante cromatografía instantánea para dar como resultado el terc-butil éster del ácido (3-amino-20 5-trifluorometil-fenil)-carbámico (1,1 g, rendimiento del 68 %). RMN ¹H (CD₃OD, 300 MHz): δ 1,51 (s, 9H), 6,57 (s, 1H), 6,96 (s, 1H), 6,99 (s, 1H); RMN ¹⁹F(CD₃OD, 300 MHz): δ -64,95 (s).

(8b) se repitió el procedimiento 1a, sustituyendo el terc-butil-éster del ácido (3-amino-5-trifluorometil-fenil)-carbámico por la 2-trifluorometil-fenilamina. Se llevó a cabo el producto purificado mediante el procedimiento 1b para dar como resultado el compuesto del título como un polvo de color blanco tras la HPLC en fase inversa y la liofilización. MS encontrado: (M + H)⁺ = 595,5.

Ejemplo 9

30 N-(3-Amino-5-trifluorometil-fenil)-N'-{(1S,2S)-1-[(2,4-dimetil-bencilamino)-metil]-2-hidroxi-pentil}-malonamida

(9a) Se disolvió el compuesto terc-butil éster del ácido [3-(2-{(1S,2S)-1-[(2,4-dimetil-bencilamino)-metil]-2-hidroxi-pentilcarbamoil}-acetilamino)-5-trifluorometil-fenil]-carbámico (45 mg, 0,08 mmol, véase el procedimiento 8b anterior) en CH₂Cl₂ (1,5 ml) y se trató con TFA (0,5 ml). Se agitó la disolución durante 3 h y a continuación se concentró a vacío. Se disolvió el residuo en benceno y se concentró a vacío; se repitió este procedimiento. Se purificó el residuo mediante

HPLC en fase inversa para dar como resultado el compuesto del título como un polvo de color blanco tras la liofilización. MS encontrado: $(M + H)^+ = 495,4$.

Ejemplo 10

5 N-((1S,2S)-1-((2,4-Dimetil-bencilamino)-metil)-2-hidroxi-pentil)-N'-(3-metoxi-5-trifluorometil-fenil)-malonamida

10 (10a) Se repitió el procedimiento 1a, sustituyendo la 3-metoxi-5-trifluorometil-fenilamina por á 2-trifluorometil-fenilamina. Se llevó a cabo el producto purificado mediante el procedimiento 1b para dar como resultado el compuesto del título como un polvo de color blanco tras la HPLC inversa y la liofilización. MS encontrado: $(M + H)^+ = 510,4$.

Ejemplo 11

15 N-((1S,2S)-1-((2,4-Dimetil-bencilamino)-metil)-2-hidroxi-pentil)-N'-(2-metoxi-5-trifluorometil-fenil)-malonamida

(11a) se repitió el procedimiento 1a, sustituyendo la 2-metoxi-5-trifluorometil-fenilamina por 2-trifluorometil-fenilamina. A continuación se llevó a cabo el producto purificado mediante el procedimiento 1b para dar como resultado el compuesto del título como un polvo de color blanco tras la HPLC inversa y la liofilización. MS encontrado: $(M + H)^+ = 510,4$.

Ejemplo 12

20 N-((1S,2S)-1-((2,4-Dimetil-bencilamino)-metil)-2-hidroxi-pentil)-N'-(3-propilamino-5-trifluorometil-fenil)-malonamida

25 (12a) Se cargó una disolución de bencil éster del ácido {(2S,3S)-(2-terc-butoxicarbonilamino-3-hidroxi-hex-4-inil)-carbámico (1,7 g, 4,8 mmol), preparado tal como se describe en el documento WO PCT 0250019) en MeOH (72 ml) con Pd/C al 5 %, de tipo Degussa (350 mg), se agitó con H₂ (1 atm) durante 12 h a RT, se filtró y se concentró a vacío. Se disolvió el residuo en MeOH (47 ml). Se cargó secuencialmente la disolución resultante con 2,4-dimetilbenzaldehído (0,66 ml, 4,7 mmol) y cianoborohidruro de sodio (360 mg, 5,7 mmol), se agitó durante 12 h a RT, se detuvo rápidamente con disolución saturada de NaHCO₃, y se extrajo dos veces con EtOAc. Se combinaron los extractos orgánicos, se lavaron con salmuera, se secaron (Na₂SO₄), se filtraron, y se concentraron a vacío. Se disolvió el residuo en THF (66 ml). Se cargó secuencialmente la disolución resultante con trietilamina (1,2 ml, 9,0 mmol) y dibencildicarbonato (1,5 g, 5,4 mmol), se agitó durante 36 h a RT, se detuvo rápidamente con disolución saturada de NH₄Cl, y se extrajo dos veces con EtOAc, Se combinaron los extractos orgánicos, se lavaron con salmuera, se secaron (Na₂SO₄), se filtraron, y se concentraron a vacío. Se purificó el residuo

30

35

mediante cromatografía instantánea para dar como resultado el terc-butil éster del ácido (1*S*,2*S*)-(1-[[benciloxicarbonil-(2,9-dimetil-bencil)-amino]-metil]-2-hidroxi-pentil)-carbámico, como un aceite transparente e incoloro (2,0 g, rendimiento del 86 %). MS encontrado: (M + Na)⁺ = 507,4.

5 (12b) Se disolvió el compuesto terc-butil éster del ácido (1*S*, 2*S*)-(1-[[benciloxicarbonil-(2,4-dimetil-bencil)-amino]-metil]-2-hidroxi-pentil)-carbámico (515 mg, 1,06 mmol) en CH₂Cl₂ (12 ml) y se trató con TFA (4 ml). Se agitó la disolución durante 3 h y a continuación se concentró a vacío. Se disolvió el residuo en benceno y se concentró a vacío; se repitió este procedimiento. Se disolvió la amina resultante en 15 ml de 2: 1 de CH₂Cl₂/DMF. Se cargó secuencialmente la disolución resultante con ácido N-(3-terc-butoxicarbonilamino-5-trifluorometil-fenil)-malonámico 10 (400 mg, 1,1 mmol, véanse los ejemplos 8 y 1), N, N-diisopropiletilamina (0,96 mL, 5,5 mmol) y HATU (504 mg, 1,3 mmol). Se agitó la mezcla durante 12 h a RT, se concentró a vacío, y se repartió entre EtOAc y disolución saturada de NH₄Cl. Se extrajo la fase acuosa con EtOAc (1 x). Se lavaron los extractos orgánicos combinados con disolución saturada de NaHCO₃ y salmuera, se secaron (Na₂SO₄), se filtraron, y se concentraron a vacío. Se purificó el residuo mediante 15 cromatografía instantánea para proporcionar el terc-butil éster del ácido (3-{2-[(1*S*,2*S*)-1-[[benciloxicarbonil-(2,4-dimetil-bencil)-amino]-metil]-2-hidroxi-pentilcarbamoil]-acetilamino}-5-trifluorometil-fenil)-carbámico (577 mg, rendimiento del 75 %). MS encontrado: (M + Na)⁺ = 751,4.

20 (12c) Se disolvió el compuesto terc-butil éster del ácido (3-{2-[(1*S*,2*S*)-1-[[benciloxicarbonil-(2,4-dimetil-bencil)-amino]-metil]-2-hidroxipentilcarbamoil]-acetilamino}-5-trifluorometil-fenil)-carbámico (577 mg, 0,79 mmol) en CH₂Cl₂ (12 ml) y se trató con TFA (4 ml). Se agitó la disolución durante 3 h y a continuación se concentró a vacío. Se disolvió el residuo en benceno y se concentró a vacío; se repitió este procedimiento para proporcionar el bencil éster del ácido {(2*S*,3*S*)-2-[2-(3-amino-5-trifluorometilfenilcarbamoil)-acetilamino]-3-hidroxi-hexil}-(2,4-dimetil-bencil)-carbámico (rendimiento del 100 %). MS encontrado: (M + H)⁺ = 629,4.

25 (12d) Se cargó una disolución del bencil éster del ácido {(2*S*,3*S*)-2-[2-(3-amino-5-trifluorometil-fenilcarbamoil)-acetilamino]-3-hidroxi-hexil}-(2,4-dimetil-bencil)-carbámico (97 mg, 0,15 mmol) en MeOH (3 ml) con propionaldehído (0,01 ml, 0,15 mmol), se agitó durante 15 min a RT, y a continuación se cargó con cianoborohidruro de sodio (12 mg, 0,19 mmol). Se agitó la reacción a RT durante 12 h, se concentró a vacío, y se disolvió en EtOAc. Se lavó la disolución resultante 30 sucesivamente con agua, disolución saturada de NaHCO₃, agua, y salmuera. Se secó la fase orgánica (Na₂SO₄), se filtró, y se concentró a vacío. Se disolvió el residuo en MeOH (3 ml). Se cargó esta disolución con Pd/C al 5 %, de tipo Degussa (11 mg), se agitó con H₂ (1 atm) durante 12 h a RT, se filtró, y se concentró a vacío. La purificación del residuo mediante HPLC en fase inversa proporcionó el compuesto del título como un polvo de color blanco tras la liofilización. MS 35 encontrado: (M + H)⁺ = 537,4.

Ejemplo 13

N-((1S,2S)-1-((2,4-Dimetil-bencilamino)-metil)-2-hidroxi-pentil)-N'-(3-dipropilamino-5-trifluorometil-fenil)-malonamida

(13a) En la purificación detallada en el procedimiento 12d, se aisló el compuesto del título como fracción pura. La liofilización proporcionó el compuesto del título como un polvo de color blanco. MS encontrado: $(M + H)^+ = 579,4$.

Ejemplos 14

N-((1S,2S)-1-((2,4-Dimetil-bencilamino)-metil)-2-hidroxi-pentil)-N'-(3-metilamino-5-trifluorometil-fenil)-malonamida

(14a) Se cargó una disolución del bencil éster del ácido {(2S,3S)-2-[2-(3-amino-5-trifluorometil-fenilcarbamoil)-acetilamino]-3-hidroxi-hexil}-(2,4-dimetil-bencil)-carbámico (83 mg, 0,13 mmol, véase el procedimiento 12c) en 1,2-dichloroetano (2 ml) con formaldehído (0,008 ml de una disolución acuosa al 37 %, 0,10 ml), se agitó durante 20 min a RT, y a continuación se cargó con triacetoxiborohidruro de sodio (69 mg, 0,33 mmol). Se agitó la reacción a RT durante 40 min, se detuvo rápidamente con agua, y se extrajo con EtOAc (2 x). se lavaron los extractos orgánicos con agua y salmuera, y a continuación se secaron (Na_2SO_4), se filtraron, y se concentraron a vacío. Se disolvió el residuo en MeOH (2 ml). Se cargó esta disolución en Pd/C al 5 %, de tipo Degussa (7 mg), se agitó con H_2 (1 atm) durante 12 h a RT, se filtró, y se concentró a vacío. La purificación del residuo mediante HPLC en fase inversa proporcionó el compuesto del título como un polvo de color blanco tras la liofilización. MS encontrado: $(M + H)^+ = 509,3$.

Ejemplo 15

N-((1S,2S)-1-((2,4-Dimetil-bencilamino)-metil)-2-hidroxi-pentil)-N'-(3-etilamino-5-trifluorometil-fenil)-malonamida

(15a) Se repitió el procedimiento 12d, sustituyendo el acetaldehído por propionaldehído, para dar como resultado el compuesto del título como un polvo de color blanco tras la HPLC en fase inversa y la liofilización: $(M + H)^+ = 523,3$.

Ejemplo 16

N-((1S,2S)-1-((2,4-Dimetil-bencilamino)-metil)-2-hidroxi-pentil)-N'-(3-(3-etil-ureido)-5-trifluorometil-fenil)-malonamida

(16a) se cargó una disolución del bencil éster del ácido {(2S,3S)-2-[2-(3-amino-5-trifluorometil-fenilcarbamoil)-acetilamino]-3-hidroxi-hexil}-(2,4-dimetil-bencil)-carbámico (110 mg, 0,18 mmol, véase el procedimiento 12c) en THF (4 ml) con cloruro de tricloroacetilo (0,063 ml,

0,53 mmol). Se agitó la reacción durante 12 h a RT y se concentró a vacío. Se disolvió el residuo en THF (4 ml). Se cargó la disolución resultante con etilamina (0,175 ml de una disolución 2,0 M en THF, 0,35 mmol). Se agitó la reacción durante 4 h a RT y se concentró a vacío. Se disolvió el residuo en EtOAc y se lavó sucesivamente con agua y salmuera. Se secó la fase orgánica (Na₂SO₄), se filtró, y se concentró a vacío. Se purificó el residuo mediante cromatografía instantánea para dar como resultado el bencil éster del ácido (2,4-dimetilbencil)-[(2S,3S)-2-{2-[3-(3-etil-ureido)-5-trifluorometilfenilcarbamoil]-acetilamino}-3-hidroxi-hexil]-carbámico como un aceite (55 mg, rendimiento del 45 %). MS encontrado: (M + Na)⁺ = 722,4.

(16b) El compuesto bencil éster del ácido (2,4-dimetilbencil)-[(2S,3S)-2-{2-[3-(3-etil-ureido)-5-trifluorometilfenilcarbamoil]-acetilamino}-3-hidroxi-hexil]-carbámico se disolvió en MeOH (2 ml). Esta disolución se cargó en Pd/C 5% tipo Degussa (11 mg), se agitó con H₂ (1 atm) durante 12 h a RT, se filtró, y se concentró a vacío. La purificación del residuo mediante HPLC en fase inversa proporcionó el compuesto del título como un polvo de color blanco tras la liofilización. MS encontrado: (M + H)⁺ = 566,3.

Ejemplo 17

N-[(1S,2S)-[(2,4-Dimetil-bencilamino)-metil]-2-hidroxi-pentil]-N'-(4-metil-3-trifluorometil-fenil)-malonamida

(17a) Se disolvió el compuesto terc-butil éster del ácido (1S,2S)-(1-[[benciloxicarbonil-(2,4-dimetil-bencil)-amino]-metil]-2-hidroxi-pentil)-carbámico (580 mg, 12 mmol, véase el procedimiento 12a) en CH₂Cl₂ (9 ml) y se trató con TFA (3 ml). Se agitó la disolución durante 3 h, y a continuación se concentró a vacío. Se disolvió el residuo en benceno y se concentró a vacío; se repitió este procedimiento para proporcionar el bencil éster del ácido [(2S,3S)-2-amino-3-hidroxi-hexil]-(2,4-dimetil-bencil)-carbámico. Se disolvió la amina en 12 ml de 2:1 de CH₂Cl₂/DMF. Se cargó secuencialmente la disolución resultante con malonato de monobencilo (232 g, 1,2 mmol), N,N-diisopropiletilamina (1,05 mL, 6,0 mmol) y HATU (547 mg, 1,4 mmol). Se agitó la mezcla durante 12 h a RT, se concentró a vacío, y se repartió entre EtOAc y disolución saturada de NH₄Cl, se extrajo la fase acuosa con EtOAc (1x), se lavaron los extractos orgánicos combinados con disolución saturada de NaHCO₃ y salmuera, se secaron (Na₂SO₄), se filtraron, y se concentraron a vacío. Se purificó el residuo mediante cromatografía instantánea para proporcionar el bencil éster del ácido N-[(1S,2S)-(1-[[benciloxicarbonil-(2,4-dimetilbencil)-amino]-metil]-2-hidroxi-pentil)]-malonámico (517 mg, rendimiento del 77 %). MS encontrado: (M + Na)⁺ = 583,4.

(17b) Se disolvió el compuesto bencil éster del ácido N-[(1S, 2S)-(1-[[benciloxicarbonil-(2,4-dimetil-bencil)-amino]-metil]-2-hidroxipentil)]-malonámico (517 mg, 0,92 mmol) en THF (57

ml). Se cargó secuencialmente esta disolución con MeOH (19 ml) y disolución acuosa de LiOH (44 mg de LiOH en 19 mL de agua) y se agitó durante 12 h a RT. Se concentró la mezcla a vacío, y se liofilizó el residuo a partir de 1:1 de acetonitrilo/agua para proporcionar la sal de litio del ácido N-[(1S,2S)-1-[[benciloxicarbonil-(2,4-dimetil-bencil)-amino]-metil]-2-hidroxi-pentil]-malonámico como un polvo de color blanco (420 mg, rendimiento del 97 %). Se disolvió una porción de este material (39 mg, 0,22 mmol) en 4 ml de 1:1 de CH₂Cl₂/DMF. Se cargó secuencialmente la disolución resultante con 4-metil-3-trifluorometilanilina (105 mg, 0,22 mmol), N, N-diisopropiletilamina (0,19 ml, 1,1 mmol) y HATU (102 mg, 0,27 mmol). Se agitó la mezcla durante 12 h a RT, se concentró a vacío, y se repartió entre EtOAc y disolución saturada de NH₄Cl. Se extrajo la fase acuosa con EtOAc (1 x). Se lavaron los extractos orgánicos combinados con disolución saturada de NaHCO₃ y salmuera, se secaron (Na₂SO₄), se filtraron, y se concentraron a vacío. Se disolvió el residuo en MeOH (3 ml). Se cargó esta disolución con Pd/C al 5 %, de tipo Degussa (11 mg), se agitó con H₂ (1 atm) durante 12 h a RT, se filtró, y se concentró a vacío. La purificación del residuo mediante HPLC en fase inversa proporcionó el compuesto del título como un polvo de color blanco tras la liofilización. MS encontrado: (M + H)⁺ = 494,4.

Ejemplo 18

N-[(1S,2S)-1-[(2,4-Dimetil-bencilamino)-metil]-2-hidroxi-pentil]-N'-(4-metoxi-3-trifluorometil-fenil)-malonamida

(18a) Se repitió el procedimiento 17b, sustituyendo la 4-metoxi-3-trifluorometilanilina por la 4-metil-3-trifluorometilanilina, para dar como resultado el compuesto del título como un polvo de color blanco tras la HPLC en fase inversa y la liofilización. MS encontrado: (M + H)⁺ = 510,3.

Ejemplo 19

N-[(1S,2S)-1-[(2,4-Dimetil-bencilamino)-metil]-2-hidroxi-pentil]-N'-(2-metil-5-trifluorometil-fenil)-malonamida

(19a) Se repitió el Procedimiento 17b, sustituyendo la 2-metil-5-trifluorometilanilina por la 4-metil-3-trifluorometilanilina, para dar como resultado el compuesto del título como un polvo de color blanco tras la HPLC en fase inversa y la liofilización. MS encontrado: (M + H)⁺ = 494,3.

Ejemplo 20

N-(3-Bromo-5-trifluorometil-fenil)-N'-[(1S,2S)-1-[(2,4-dimetil-bencilamino)-metil]-2-hidroxi-pentil]-malonamida

(20a) Se disolvió el compuesto ácido N-[(1S,2S)-1-[[benciloxicarbonil-(2,4-dimetil-bencil)-amino]-metil]-2-hidroxipentil]-malonámico (53 mg, 0,22 mmol, véase el procedimiento 17b) en 4 ml

de 1:1 de CH₂Cl₂/DMF. Se cargó secuencialmente la disolución resultante con 3-bromo-5-trifluorometil-anilina (105 mg, 0,22 mmol), N,N-diisopropiletilamina (0,19 mL, 1,1 mmol) y HATU (102 mg, 0,27 mmol). Se agitó la mezcla durante 12 h a RT, se concentró a vacío, y se repartió entre EtOAc y disolución saturada de NH₄Cl. Se extrajo la fase acuosa con EtOAc (1 x). Se lavaron los extractos orgánicos combinados con disolución saturada de NaHCO₃ y salmuera, se secaron (Na₂SO₄), se filtraron, y se concentraron a vacío. Se disolvió una porción de este producto (25 mg) en HBr/ácido acético al 30 % (2 ml). Se agitó la disolución durante 4 h a RT y se concentró a vacío. Se disolvió el residuo en benceno y se concentró el resto de la disolución resultante; se repitió este procedimiento. La purificación del residuo mediante HPLC en fase inversa proporcionó el compuesto del título como un polvo de color blanco tras la liofilización. MS encontrado: (M + H)⁺ = 560,2.

Ejemplo 21

N-[(1S,2S)-1-[(2,4-Dimetil-bencilamino)-metil]-2-hidroxi-pentil]-N'-(3-dimetilcarbamoil-5-trifluorometil-fenil)-malonamida

(21a) Se disolvió el compuesto bencil éster del ácido [(2S,3S)-2-amino-3-hidroxi-hex-4-inil]-carbámico (1,45 g, 3,8 mmol, preparado como se describe en el documento WO PCT 0250019) en 38 ml de 1:1 de CH₂Cl₂/DMF. Se cargó secuencialmente la disolución resultante con malonato de monobencilo (745 mg, 3,8 mmol), N, N-diisopropiletilamina (6,7 mL, 38 mmol) y HATU (1,75 g, 4,6 mmol). Se agitó la mezcla durante 12 h a RT, se concentró a vacío, y se repartió entre EtOAc y disolución saturada de NH₄Cl. Se extrajo la fase acuosa con EtOAc (1 x). Se lavaron los extractos orgánicos combinados con disolución saturada de NaHCO₃ y salmuera, se secaron (Na₂SO₄), se filtraron, y se concentraron a vacío. Se purificó el producto mediante cromatografía instantánea para proporcionar el bencil éster del ácido N-[(1S,2S)-1-(benciloxicarbonilamino-metil)-2-hidroxi-pent-3-inil]-malonámico (1,5 g, rendimiento del 91 %). MS encontrado: (M + H)⁺ = 439,4. Se disolvió la totalidad de este material en THF (18 ml). Se cargó secuencialmente esta disolución con MeOH (6 ml) y disolución acuosa de LiOH (84 mg de LiOH en 6 ml de agua) y se agitó durante 12 h a RT. Se concentró la mezcla a vacío, y se liofilizó el residuo a partir de 1:1 de acetonitrilo/agua para proporcionar la sal de litio del ácido N-[(1S,2S)-1-(benciloxicarbonilamino-metil)-2-hidroxipent-3-inil]-malonámico. MS encontrado: (M + H)⁺ = 355,3.

(21b) Se disolvió el compuesto ácido 3-nitro-5-trifluorometilbenzoico (500 mg, 2,1 mmol) en 20 ml de 1:1 de CH₂Cl₂/DMF. Se cargó secuencialmente la disolución resultante con clorhidrato de dimetilamina (174 mg, 2,1 mmol), N,N-diisopropiletilamina (3,7 ml, 21 mmol) y HATU (970 mg, 2,6 mmol). Se agitó la mezcla durante 12 h a RT, se concentró a vacío, y se repartió entre EtOAc y disolución saturada de NH₄Cl. Se extrajo la fase acuosa con EtOAc (1 x). Se lavaron los extractos

orgánicos combinados con disolución saturada de NaHCO_3 y salmuera, se secaron (Na_2SO_4), se filtraron y se concentraron a vacío. Se disolvió una porción de este producto en MeOH (6 ml). Se cargó esta disolución con Pd/C al 5 %, de tipo Degussa (21 mg), se agitó con H_2 (1 atm) durante 12 h a RT, se filtró, y se concentró a vacío. Se disolvió el residuo en 6 ml de 1:1 de $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{DMF}$.

5 Se cargó secuencialmente la disolución resultante con la sal de litio del ácido N-[(1S,2S)-1-(benciloxicarbonilamino-metil)-2-hidroxi-pent-3-inil]-malonámico (141 mg, 0,4 mmol, véase el procedimiento 21a), N, N-diisopropiletilamina (0,35 ml, 2,0 mmol) y HATU (182 mg, 0,5 mmol). Se agitó la mezcla durante 12 h a RT, se concentró a vacío, y se repartió entre EtOAc y disolución saturada de NH_4Cl . Se extrajo la fase acuosa con EtOAc (1x). Se lavaron los extractos orgánicos combinados con disolución saturada de NaHCO_3 y salmuera, se secaron (Na_2SO_4), se filtraron, y se concentraron a vacío. Se purificó el residuo mediante cromatografía instantánea para dar como resultado el bencil éster del ácido {(2S,3S)-2-[2-(3-dimetilcarbamoil-5-trifluorometil-fenilcarbamoil)-acetilamino]-3-hidroxi-hex-4-inil}-carbámico como un aceite incoloro (186 mg, rendimiento del 81 %). MS encontrado: $(\text{M} + \text{Na})^+ = 585,3$.

15 (21c) Se cargó una disolución del bencil éster del ácido {(2S,3S)-2-[2-(3-dimetilcarbamoil-5-trifluorometil-fenilcarbamoil)-acetilamino]-3-hidroxi-hex-4-inil}-carbámico (186 mg, 0,33 mmol) en MeOH (6 ml) con Pd/C al 5 %, de tipo Degussa (37 mg), se agitó con H_2 (1 atm) durante 12 h a RT, se filtró, y se concentró a vacío. Se disolvió el residuo en MeOH (6 ml). Se cargó secuencialmente la disolución resultante con 2,4-dimetilbenzaldehído (46 mg, 0,33 mmol) y cianoborohidruro de sodio (25 mg, 0,4 mmol), se agitó durante 12 h a RT, se detuvo rápidamente con disolución saturada de NaHCO_3 , y se extrajo dos veces con EtOAc. Se combinaron los extractos orgánicos, se lavaron con salmuera, se secaron (Na_2SO_4), se filtraron, y se concentraron a vacío. La purificación del residuo mediante HPLC en fase inversa proporcionó el compuesto del título como un polvo de color blanco tras la liofilización. MS encontrado: $(\text{M} + \text{H})^+ = 551,3$.

25

Ejemplo 22

N-{1-[(2,4-Dimetil-bencilamino)-metil]-2-hidroxipentil}-N'-(3-etilcarbamoil-5-trifluorometil-fenil)-malonamida

30 (22a) Se repitió el procedimiento 21b, sustituyendo la etilamina (2,0 M en THF) por clorhidrato de dimetilamina. Se llevó a cabo el producto purificado 21c para dar como resultado el compuesto del título como un polvo de color blanco tras la HPLC en fase inversa y la liofilización. MS encontrado: $(\text{M} + \text{H})^+ = 551,3$.

Ejemplo 23

35 N-(5-terc-Butil-[1,3,4]tiadiazol-2-il)-N'-{(1S,2S)-1-[(2,4-dimetil-bencilamino)-metil]-2-hidroxi-pentil}-

malonamida

(23a) Se disolvió el compuesto 5-terc-butyl-[1,3,4]tiadiazol-2-ilamina (67 mg, 0,43 mmol) en 6 ml de 1:1 de CH₂Cl₂/DMF. Se cargó secuencialmente la disolución resultante con la sal de litio del ácido N-[(1S, 2S)-1-(benciloxycarbonilamino-metil)-2-hidroxi-pent-3-inil]-malonámico (151 mg, 0,43 mmol, véase el procedimiento 21a), N, N-diisopropiletilamina (0,38 ml, 2,1 mmol) y HATU (194 mg, 0,51 mmol). Se agitó la mezcla durante 12 h a RT, se concentró a vacío, y se repartió entre EtOAc y disolución saturada de NH₄Cl. Se extrajo la fase acuosa con EtOAc (1 x). Se lavaron los extractos orgánicos combinados con disolución saturada de NaHCO₃, se secaron (Na₂SO₄), se filtraron, y se concentraron a vacío. Se purificó el residuo mediante cromatografía instantánea para dar como resultado el bencil éster del ácido {(2S,3S)-2-[2-(5-terc-butyl-[1,3,9]tiadiazol-2-ilcarbamoil)-acetilamino]-3-hidroxi-hex-4-inil}-carbámico como un aceite incoloro (90 mg, rendimiento del 43 %). MS encontrado: (M + Na)⁺ = 510,4.

(23b) Se cargó una disolución del bencil éster del ácido {(2S,3S)-2-[2-(5-terc-butyl-[1,3,4]tiadiazol-2-ilcarbamoil)-acetilamino]-3-hidroxi-hex-4-inil}-carbámico (90 mg, 0,19 mmol) en MeOH (4 ml) con Pd/C al 5 %, de tipo Degussa (18 mg), se agitó con H₂ (1 atm) durante 12 h a RT, se filtró, y se concentró a vacío. Se disolvió el residuo en MeOH (3 ml). Se cargó secuencialmente la disolución resultante con 2,4-dimetilbenzaldehído (0,02 mL, 0,14 mmol) y cianoborohidruro de sodio (11 mg, 0,18 mmol), se agitó durante 12 h a RT, se detuvo rápidamente con disolución saturada de NaHCO₃, y se extrajo dos veces con EtOAc. Se combinaron los extractos orgánicos, se lavaron con salmuera, se secaron (Na₂SO₄), se filtraron, y se concentraron a vacío. La purificación del residuo mediante HPLC en fase inversa proporcionó el compuesto del título como un polvo de color blanco tras la liofilización. MS encontrado: (M + H)⁺ = 476,5.

Ejemplo 24

25 N-[(1S,2S)-1-[(2,4-Dimetil-bencilamino)-metil]-2-hidroxi-pentil]-2,2-dimetil-N'-(3-trifluorometil-fenil)-malonamida

(24a) Se disolvió el compuesto dietil éster del ácido 2,2-dimetil-malónico (0,5 ml, 2,6 mmol) en EtOH. Se cargó la disolución resultante con hidróxido de potasio (84 mg, 2,1 mmol) y se agitó la suspensión resultante durante 12 h a RT. Se concentró la mezcla a presión reducida por proporcionar la sal de potasio del monoetil éster del ácido 2,2-dimetil-malónico (430 mg, rendimiento del 100 %, basándose en KOH). Se disolvió una porción (369 mg) de este material en 21 ml de 1:1 de CH₂Cl₂/DMF. Se cargó secuencialmente la disolución resultante con meta-trifluorometilanilina (0,27 ml, 2,2 mmol), N,N-diisopropiletilamina (1,8 ml, 10,9 mmol) y HATU (990 mg, 2,6 mmol). Se agitó la mezcla durante 12 h a RT, se concentró a vacío, y se repartió entre EtOAc y disolución saturada de NH₄Cl, se extrajo la fase acuosa con EtOAc (1 x), Se lavaron los

extractos combinados con disolución saturada de NaHCO_3 y salmuera, se secaron (Na_2SO_4), se filtraron, y se concentraron a vacío. Se purificó el residuo mediante cromatografía instantánea para dar como resultado el etil éster del ácido 2,2-dimetil-N-(3-trifluorometil-fenil)-malonámico (425 mg, rendimiento del 65 %). RMN ^1H (CDCl_3 , 300 MHz): δ 1,25 (t, 2H), 1,50 (s, 6H), 4,19 (q, 3H) 7,29 (d, 1H), 7,37 (t, 1H), 7,63 (d, 1H), 7,82 (s, 1H), 8,96 (s amplio, 1H); RMN ^{19}F (CDCl_3 , 300 MHz) : δ -63,13 (s).

(24b) Se disolvió el compuesto etil éster del ácido 2,2-dimetil-N-(3-trifluorometil-fenil)-malonámico (425 mg, 1,4 mmol) en THF (12 ml). Se cargó secuencialmente la disolución resultante con MeOH (4 ml) y disolución acuosa de LiOH (32 mg de LiOH en 4 ml de agua). Se concentró la mezcla a vacío, y se liofilizó el residuo a partir de 1.1 de acetonitrilo/agua para proporcionar la sal de litio del ácido 2,2-dimetil-N-(3-trifluorometil-fenil)-malonámico. Se disolvió una porción (55 mg, 0,2 mmol) de este material en 4 ml de 1:1 de $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{DMF}$. Se cargó secuencialmente la disolución resultante con bencil éster del ácido [(2S,3S)-2-amino-3-hidroxihexil]-(2,4-dimetil-bencil)-carbámico (71 mg, 0,2 mmol), N,N-diisopropiletilamina (0,16 ml, 0,98 mmol) y HATU (89 mg, 0,24 mmol). Se agitó la mezcla durante 12 h a RT, se concentró a vacío, y se repartió entre EtOAc y disolución saturada de NH_4Cl . Se extrajo la fase acuosa con EtOAc (1 x). Se lavaron los extractos orgánicos combinados con disolución saturada de NaHCO_3 y salmuera, se secaron (Na_2SO_4), se filtraron, y se concentraron a vacío. Se disolvió este material en MeOH (4 ml), y se cargó la disolución resultante con Pd/C al 5 %, de tipo Degussa (11 mg), se agitó con H_2 (1 atm) durante 12 h a RT, se filtró, y se concentró a vacío. La purificación del residuo mediante HPLC en fase inversa proporcionó el compuesto del título como un polvo de color blanco tras liofilización. MS encontrado: $(\text{M} + \text{H})^+ = 508,5$.

Ejemplo 25

N-((1S,2S)-1-((2,4-Dimetil-bencilamino)-metil]-2-hidroxi-pentil)-(2R/S)-2-metil-N'-(3-trifluorometil-fenil)-malonamida

(25a) Se disolvió el compuesto bencil éster del ácido [(2S,3S)-2-amino-3-hidroxi-hex-4-inil]-carbámico (173 mg, 0,46 mmol, preparado tal como se describe en el documento WO PCT 0250019) en 5 ml de 1:1 de $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{DMF}$. Se cargó secuencialmente la disolución resultante con ácido 2-metil-malónico (54 mg, 0,46 mmol), meta-trifluorometilanilina (0,06 ml, 0,46 mmol), N,N-diisopropiletilamina (0,8 ml, 4,6 mmol) y HATU (434 mg, 1,1 mmol). Se agitó la mezcla durante 12 h a RT, se concentró a vacío, y se repartió entre EtOAc y disolución saturada de NH_4Cl . Se extrajo la fase acuosa con EtOAc (1 x), Se lavaron los extractos orgánicos combinados con disolución saturada de NaHCO_3 y salmuera, se secaron (Na_2SO_4), se filtraron, y se concentraron a vacío. Se purificó el residuo mediante cromatografía instantánea para proporcionar el bencil éster del ácido

{{(2S,3S)-3-hidroxi-2-[2-(3-trifluorometil-fenilcarbamoil)-propionilamino]-hex-4-inil}-carbámico (40 mg, rendimiento del 17 %). MS encontrado: $(M + Na)^+ = 528,4$.

(25b) Se cargó una disolución del bencil éster del ácido {{(2S,3S)-3-hidroxi-2-[2-(3-trifluorometil-fenilcarbamoil)-propionilamino]-hex-4-inil}-carbámico (40 mg, 0,08 mmol) en MeOH (2 ml) con Pd/C al 5 %, de tipo Degussa (8 mg), se agitó con H₂ (1 atm) durante 12 h a RT, se filtró y se concentró a vacío. Se disolvió el residuo en MeOH (2 ml). Se cargó secuencialmente la disolución resultante con 2,4-dimetilbenzaldehído (0,009 ml, 0,06 mmol) y cianoborohidruro de sodio (5 mg, 0,08 mmol), se agitó durante 12 h a RT, se detuvo rápidamente con disolución saturada de NaHCO₃, y se extrajo dos veces con EtOAc. Se combinaron los extractos orgánicos, se lavaron con salmuera, se secaron (Na₂SO₄), se filtraron, y se concentraron a vacío. La purificación del residuo mediante HPLC en fase inversa proporcionó el compuesto del título como un polvo de color blanco tras la liofilización. MS encontrado: $(M + H)^+ = 494,4$.

Ejemplo 26

15 N-((1S,2S)-1-((2,4-Dimetil-bencilamino)-metil)-2-hidroxi-pentil)-2,2-difluoro-N'-(3-trifluorometil-fenil)-malonamida

(26a) A una disolución del dietil éster del ácido 2,2-difluoro-malónico (500 mg, 2,5 mmol) en EtOH (10 ml) se añadió KOH (82 mg, 2,0 mmol). Se agitó la suspensión resultante durante la noche y a continuación se concentró a vacío para proporcionar la sal de potasio del etil éster del ácido 2,2-difluoro-malónico (208 mg, rendimiento del 40 %). Se disolvió este material (1,0 mmol) en 9 ml de 1:1 de CH₂Cl₂/DMF. Se cargó secuencialmente la disolución resultante con meta-trifluorometilanilina (0,13 ml, 1,0 mmol), N,N-diisopropiletilamina (0,9 ml, 5,0 mmol) y HATU (460 mg, 1,2 mmol). Se agitó la mezcla durante 12 h a RT, se concentró a vacío, y se repartió entre EtOAc y disolución saturada de NH₄Cl. Se extrajo la fase acuosa con EtOAc (1 x), se lavaron los extractos orgánicos combinados con disolución saturada de NaHCO₃ y salmuera, se secaron (Na₂SO₄), se filtraron, y se concentraron a vacío para proporcionar el etil éster del ácido 2,2-difluoro-N-(3-trifluorometil-fenil)-malonámico. MS encontrado: $(M - H)^- = 310,2$.

(26b) se cargó una disolución del terc-butil éster del ácido (1S,2S)-1-[[benciloxycarbonil-(2,4-dimetil-bencil)-amino]-metil]-2-hidroxi-pentil)-carbámico (600 mg, 1,2 mmol, véase el procedimiento 12a) en MeOH con Pd/C al 5 %, de tipo Degussa (120 mg), se agitó con H₂ (1 atm) durante 12 h a RT, se filtró y se concentró a vacío. Se disolvió el residuo en cloruro de metileno (6 ml) y se cargó la disolución resultante con ácido trifluoroacético (6 ml), se agitó la mezcla durante 3 h a RT y se concentró a vacío. Se disolvió el residuo en benceno y se concentró la disolución resultante a vacío; se repitió este procedimiento para proporcionar el (2S,3S)-2-amino-1-(2,4-dimetil-bencilamino)-hexan-3-ol (321 mg). MS encontrado: $(M + H)^+ = 251,4$.

(26c) Se disolvió el compuesto etil éster del ácido 2,2-difluoro-N-(3-trifluorometil-fenil)-malonámico (314 mg, 1,0 mmol) en THF (6 ml). Se cargó secuencialmente la disolución resultante con MeOH (2 ml) y disolución acuosa de LiOH (24 mg de LiOH en 2 ml de agua). Se concentró la mezcla a vacío, y se liofilizó el residuo a partir de 1:1 de acetonitrilo/agua para proporcionar la sal de litio del ácido 2,2-difluoro-N-(3-trifluorometil-fenil)-malonámico. Se disolvió una porción (106 mg, 0,4 mmol) de este material en 4 ml de 1:1 de CH₂Cl₂/DMF. Se cargó secuencialmente la disolución resultante con (2S,3S)-2-amino-1-(2,4-dimetil-bencilamino)-hexan-3-ol (71 mg, 0,2 mmol, véase el procedimiento 26b), N,N-diisopropiletilamina (0,37 ml, 2,1 mmol) y HATU (194 mg, 0,51 mmol). Se agitó la mezcla durante 12 h a RT, se concentró a vacío, y se repartió entre EtOAc y disolución saturada de NH₄Cl. Se extrajo la fase acuosa con EtOAc (1 x). Se lavaron los extractos orgánicos combinados con disolución saturada de NaHCO₃ y salmuera, se secaron (Na₂SO₄), se filtraron, y se concentraron a vacío. La purificación del residuo mediante HPLC en fase inversa proporcionó el compuesto del título como un polvo de color blanco tras la liofilización. MS encontrado: (M + H)⁺ = 516,3.

Ejemplo 27

N-(3-Amino-5-trifluorometil-fenil)-N'-{(1S,2S)-1-[(2,4-dimetil-bencilamino)-metil]-2-hidroxi-pentil} - 2,2-difluoro-malonamida

(27a) Se siguió el procedimiento 26a, sustituyendo el terc-butil éster del ácido (3-amino-5-trifluorometil-fenil)-carbámico (véase el procedimiento 8a) por la meta-trifluorometilanilina, y se llevó a cabo el producto resultante mediante el procedimiento 26c. Se disolvió el residuo del producto en cloruro de metileno (3 ml), y se cargó la disolución resultante con ácido trifluoroacético (3 ml), se agitó durante 3 h a RT, y se concentró a vacío. Se disolvió el residuo en benceno y se concentró a vacío la disolución resultante; se repitió este procedimiento. La purificación del residuo mediante HPLC en fase inversa proporcionó el compuesto del título como un polvo de color blanco tras la liofilización. MS encontrado: (M + H)⁺ = 531,3.

Ejemplo 28

N-{(1S,2S)-1-[(2,4-Dimetil-bencilamino)-metil]-2-hidroxi-pentil}-2-(4-trifluorometil-1H-benzoimidazol-2-il)-acetamida

(28a) Se disolvió N-(2-Nitro-3-trifluorometil-fenil)-acetamida (Helvetica 1947, p.107) (3.6 g) en EtOH y se calentó a 105° C antes de la adición de NaOH 1N (10 ml). Después de 2,5 h, se enfrió la reacción a rt y se añadió EtOAc. Se lavó la capa orgánica con agua y salmuera. A continuación, se secó ésta y se concentró para dar la 2-nitro-3-trifluorometil-fenilamina bruta (2,79 g): RMN ¹H (CDCl₃, δ ppm, 300 MHz) 5,0 (s, 2H), 7,02 (d, 1H), 7,10 (d, 1H), 7,38 (t, 1H). Se

disolvió una porción (1,42 g) de este material en MeOH (20 ml) antes de la adición de Pd/C al 10 % (260 mg). Se colocó la reacción en un equipo Parr con hidrógeno a 60 psi ($4,14 \times 10^5$) durante 3 h. Se eliminó mediante filtración el Pd/C y se concentró el disolvente para dar la 3-trifluorometil-benceno-1,2-diamina (1,16 g): RMN ^1H (CDCl_3 , δ ppm, 300 MHz) 3,40 (s, 2H), 3,94 (s, 2H), 6,70 (t, 1H), 6,85 (d, 1H), 7,02 (d, 1H). Se disolvió una porción (1,15 g) de este material en malonato de dietilo. Se calentó la reacción a 160 $^\circ$ C (temperatura del baño de aceite) durante 1,5 h. Tras enfriar a rt, la cromatografía instantánea de la reacción bruta proporcionó el etil éster del ácido (4-trifluorometil-1H-benzoimidazol-2-il)-acético (1,14 g). MS encontrado; $(\text{M} + \text{H})^+ = 273,0$. Se disolvió una porción (200 mg) de este material en THF (2 ml) antes de la adición de una disolución de LiOH \cdot H $_2$ O (37 mg) en agua (0,1 ml). Se añadieron un par de gotas de MeOH hasta que la disolución se volvió transparente. Tras 2 h a rt, se concentró la reacción criocongeló para proporcionar la sal de litio del ácido (4-trifluorometil-1H-benzoimidazol-2-il)-acético (175 mg). MS encontrado: $(\text{M} + \text{H})_+ = 245,0$

(28b) Se disolvió el compuesto bencil éster del ácido [(2S,3S)-2-amino-3-hidroxi-hex-4-inil]-carbámico (70 mg, 0,19 mmol, preparado tal como se describe en el documento WO PCT 0250019) en 5 ml de 2:1 de $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{DMF}$. Se cargó secuencialmente la disolución resultante con la sal de litio del ácido (4-trifluorometil-1H-benzoimidazol-2-il)-acético (46 mg, 0,19 mmol, véase el procedimiento 28a), N,N-diisopropiletilamina (0,16 ml, 0,94 mmol) y HATU (85 mg, 0,22 mmol). Se agitó la mezcla durante 12 h a RT, se concentró a vacío, y se repartió entre EtOAc y disolución saturada de NH_4Cl . Se extrajo la capa acuosa con EtOAc (1 x). Se lavaron los extractos orgánicos combinados con disolución saturada de NaHCO_3 y salmuera, se secaron (Na_2SO_4), se filtraron, y se concentraron a vacío. Se purificó el residuo mediante cromatografía instantánea para proporcionar el bencil éster del ácido {(2S,3S)-3-hidroxi-2-[2-(4-trifluorometil-1H-benzoimidazol-2-il)-acetilamino]-hex-4-inil]-carbámico (87 mg, rendimiento del 95 %). MS encontrado: $(\text{M} + \text{Na})^+ = 511,3$.

(28c) Se cargó una disolución del bencil éster del ácido {(2S,3S)-3-hidroxi-2-[2-(4-trifluorometil-1H-benzoimidazol-2-il)-acetilamino]-hex-4-inil]-carbámico (87 mg, 0,18 mmol) en MeOH (3 ml) con Pd/C al 5 %, de tipo Degussa (17 mg), se agitó con H_2 (1 atm) durante 12 h a RT, se filtró, y se concentró a vacío. Se disolvió el residuo en MeOH (3 ml). Se cargó secuencialmente la disolución resultante con 2,4-dimetilbenzaldehído (0,024 ml, 0,16 mmol) y cianoborohidruro de sodio (12 mg, 0,2 mmol), se agitó durante 12 h a RT, se detuvo rápidamente con disolución saturada de NaHCO_3 , y se extrajo dos veces con EtOAc. Se combinaron los extractos orgánicos, se lavaron con salmuera, se secaron (Na_2SO_4), se filtraron, y se concentraron a vacío. La purificación del residuo mediante HPLC en fase inversa proporcionó el compuesto del título como un polvo blanco tras la liofilización. MS encontrado: $(\text{M} + \text{H})^+ = 477,4$.

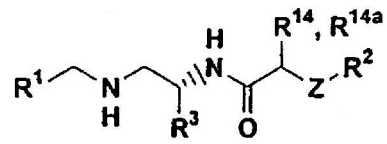
Ejemplo 29N-((1S,2S)-1-((2,4-Dimetil-bencilamino)-metil)-2-hidroxi-pentil)-2-(5-trifluorometil-1H-benzoimidazol-2-il)-acetamida

(29a) Se disolvió el compuesto terc-butil éster del ácido (2-amino-4-trifluorometil-fenil)-carbámico (1,8 g, 6,6 mmol, véase el procedimiento 4a) en 32 ml de 2:1 de CH₂Cl₂/DMF. Se cargó secuencialmente la disolución resultante con malonato de monobencilo (1,28 g, 6,6 mmol), N, N-diisopropiletilamina (5,8 ml, 33 mmol) y HATU (3,0 g, 7,9 mmol). Se agitó la mezcla durante 12 h a RT, se concentró a vacío, y se repartió entre EtOAc y disolución saturada de NH₄Cl. Se extrajo la fase acuosa con EtOAc (1 x). Se lavaron los extractos orgánicos combinados con disolución saturada de NaHCO₃ y salmuera, se secaron (Na₂SO₄), se filtraron, y se concentraron a vacío. Se purificó el residuo mediante cromatografía instantánea para proporcionar el bencil éster del ácido N-(2-terc-butoxicarbonilamino-5-trifluorometil-fenil)-malonámico (2,3 g, rendimiento del 77 %). Se disolvió una porción (860 mg) de este material en 10 ml de THF. Se cargó la disolución resultante con 30 ml de ácido acético, se calentó a 65° C durante 3 h, y se concentró a vacío. Se purificó el residuo mediante cromatografía instantánea para proporcionar el bencil éster del ácido (5-trifluorometil-1H-benzoimidazol-2-il)-acético (343 mg, rendimiento del 54 %). MS encontrado: (M + H)⁺ = 335,2.

(29b) Se disolvió el compuesto bencil éster del ácido (5-trifluorometil-1H-benzoimidazol-2-il)-acético (105 mg, 0,32 mmol) en THF (3,6 ml). Se cargó secuencialmente la disolución resultante con MeOH (1,2 ml) y disolución acuosa de LiOH (15 mg de LiOH en 1,2 ml de agua), se agitó durante 12 h a RT, y se concentró a vacío (el baño de agua se dejó sin calentar) para proporcionar la sal de litio del ácido (5-trifluorometil-1H-benzoimidazol-2-il)-acético. Se incorporó este material en el procedimiento 28b en lugar de la sal de litio del ácido (4-trifluorometil-1H-benzoimidazol-2-il)-acético. Se llevó a cabo el producto resultante mediante el procedimiento 28c para proporcionar el compuesto del título como un polvo de color blanco tras la purificación mediante la HPLC en fase inversa y la liofilización. MS encontrado: (M + H)⁺ = 477,5.

Tabla de Ejemplos

La siguiente tabla ilustra los ejemplos de la presente invención con la excepción de los Ejemplos 24 a 27, que quedan comprendidos fuera del alcance de la presente invención y se proporcionan únicamente por referencia. Los datos en la columna "MS" representan los valores observados para los iones (M + H)⁺ en los experimentos de espectroscopía de masas por electroespray. Los sustituyentes relacionados en cada tabla se van a emparejar con la estructura encajada en la cabecera de la tabla. Se ha descrito en detalle la síntesis de todos estos compuestos en la sección previa (Ejemplos).



5

Tabla 1: ejemplos 1-29

No.	R ¹	R ³	R ¹⁴ , R ^{14a}	Z	R ²	MS
1			H			480,6
2			H			480,3
3			H			480,5
4			H			595,5
5			H			495,2

10

15

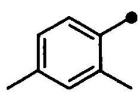
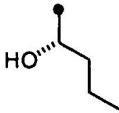
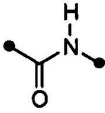
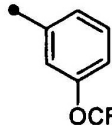
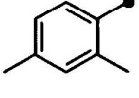
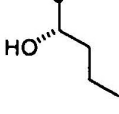
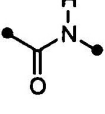
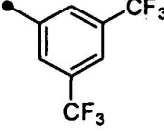
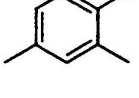
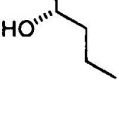
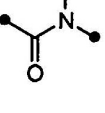
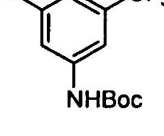
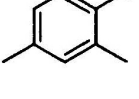
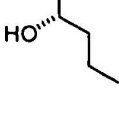
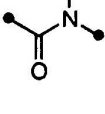
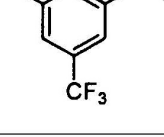
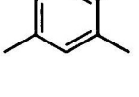
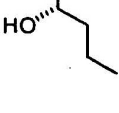
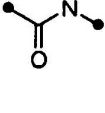
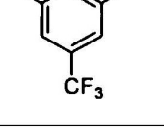
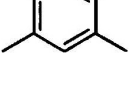
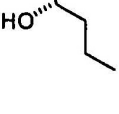
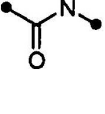
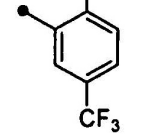
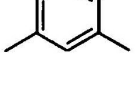
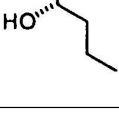
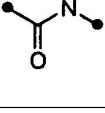
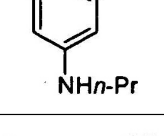
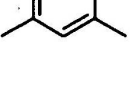
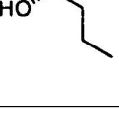
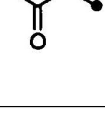
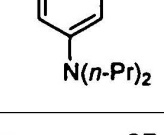
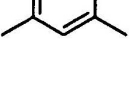
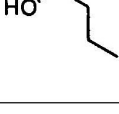
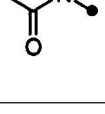
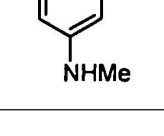
20

25

30

35

(continuación)

No.	R ¹	R ³	R ¹⁴ , R ^{14a}	Z	R ²	MS
6			H			496,4
7			H			548,3
8			H			595,5
9			H			495,4
10			H			510,4
11			H			510,4
12			H			537,4
13			H			579,4
14			H			509,3

(continuación)

No.	R ¹	R ³	R ¹⁴ , R ^{14a}	Z	R ²	MS
5 15			H			523,3
16			H			566,3
10 17			H			494,4
15 18			H			510,3
19			H			499,3
20 20			H			560,2
25 21			H			551,3
30 22			H			551,3
35 23			H			476,5

(continuación)

No.	R ¹	R ³	R ¹⁴ , R ^{14a}	Z	R ²	MS
24			Me ₂			508,5
25			Me			494,4
26			F ₂			516,3
27			F ₂			531,3
28			H	--		477,4
29			H	--		477,5

Utilidad

Se muestra que los compuestos de fórmula I son moduladores de la actividad de los receptores de las quimiocinas usando ensayos conocidos por las personas expertas en la técnica. En esta sección, los inventores describen estos ensayos y proporcionan su bibliografía de referencia. Presentando la actividad en estos ensayos de antagonismo de MCP-1, se espera que los compuestos de fórmula I) sean útiles en el tratamiento de las enfermedades humanas asociadas con las quimiocinas y sus receptores análogos. La definición de actividad en estos ensayos es un compuesto que demuestra una GI_{50} de 20 μ M o inferior en concentración cuando se mide en un ensayo concreto.

Antagonismo de la unión de MCP-1 a PBMC humanas

(Yoshimura y col., J. Immunol. 1990, 145, 292). Los compuestos de la presente invención tienen actividad en el antagonismo de la unión de MCP-1 a PBMC humanas (células mononucleares de la sangre periférica humana) descrito aquí.

5 Se trataron filtros de placas Millipore (n° MABVN1250) con 100 µl de tampón de unión (albúmina de suero bovino al 0,5 %, HEPES 20 mM, y cloruro de magnesio 5 mM en medios RPMI 1640) durante treinta minutos a temperatura ambiente. Para medir la unión, se combinaron 50 µl de tampón de unión, con o sin un compuesto de concentración conocida, con 50 µl de MCP-1 humana marcada con ¹²⁵I (para dar una concentración final de 150 pM de radioligando) y 50 µl de tampón de unión que contenía 5 x 10⁵ células. Las células usadas para dichos ensayos de unión pueden incluir células mononucleares de sangre periférica aisladas mediante centrifugación en gradiente Ficoll-Hipaque, monocitos humanos (Weiner y col., J. Immunol. Methods. 1980, 36, 89), o la línea celular THP-1 que expresa el receptor endógeno. Se incubaron la mezcla del compuesto, las células y el radioligando a temperatura ambiente durante treinta minutos. Se colocaron las placas en un manguito a vacío, se aplicó el vacío, y se lavaron las placas tres veces con el tampón de unión y se contaron. Se calculó el porcentaje de inhibición de la unión usando los recuentos totales obtenidos en ausencia de cualquier compuesto competidor y se determinó la unión al fondo mediante la adición de MCP-1 100 nM en lugar del compuesto de ensayo

20 Antagonismo de la entrada de calcio inducida por MCP-1

(Sullivan, y col. Methods Mol. Biol., 114, 125-133 (1999). Los compuestos de la presente invención tienen actividad para antagonismo en el ensayo de la entrada de calcio inducida por MCP-1, descrito en este documento.

25 Se midió la movilización del calcio usando el colorante fluorescente indicador de Ca²⁺, Fluo-3. Se incubaron las células a 8 x 10⁵ células/ml en disolución salina tamponada con fosfato que contenía albúmina de suero bovino al 0,1 %, tampón HEPES 20 mM, glucosa 5 mM, suero bovino fetal al 1 %, Fluo-3 AM 4 µM y probenecid 2,5 mM durante 60 minutos a 37° C. Las células usadas para dichos ensayos del calcio pueden incluir monocitos humanos aislados tal como se describe por Weiner y col., J. Immunol. Methods, 36, 89-97 (1980) o las líneas celulares que expresan el *receptor CCR2* endógeno Tales como THP-1 y MonoMac-6. A continuación se lavaron las células tres veces en disolución salina tamponada con fosfato que contenía albúmina de suero bovino al 0,1 %, HEPES 20 mM, glucosa 5 mM y probenecid 2,5 mM. Se volvieron a suspender las células en disolución salina tamponada con fosfato que contenía albúmina de suero bovino al 0,5 %. HEPES 20 mM y probenecid 2,5 mM a una concentración final de 2-4 x 10⁶ células/ml. Se plaquearon las células en microplacas de 96 pocillos de paredes negras (100 µl/

pocillo) y se centrifugaron las placas a 200 x g durante 5 minutos. Se añadieron diversas concentraciones de compuesto a los pocillos (50 µl/pocillo) y después de 5 minutos, se añadieron 50 µl/pocillo de MCP-1 para dar una concentración final de 10 nM. Se detectó la movilización del calcio usando un lector de placas de imagen fluorescente. Se excitó la monocapa de células con un láser de argón (488 nM) y se midió la fluorescencia asociada a las células durante 3 minutos, (cada segundo durante los primeros 90 segundos y cada 10 segundos durante los siguientes 90 segundos). Se generaron los datos como unidades de fluorescencia arbitrarias y se determinó el cambio en la fluorescencia para cada pocillo como el diferencial máximo-mínimo: Se calculó la inhibición dependiente del compuesto con respecto a la respuesta de MCP-1 solo.

Antagonismo de la quimiotaxis de PBMC humanas inducida por MCP-1

(Bacon y col., Brit. J. Pharmacol. 1988, 95, 966). Los compuestos de la presente invención tienen actividad en el antagonismo del ensayo de quimiotaxis de PBMC humanas inducida por MCP-1.

Se calentaron la cámara de quimiotaxis de 96 pocillos Neuroprobe MBA96, la placa de 96 pocillos Polyfiitronics MPC, y los filtros de 8 micrómetros de policarbonato PFD5 exentos de polivinilpirrolidona Neuroprobe en una estufa a 37° C. se volvieron a suspender Células Mononucleares de Sangre Periférica Humana (PBMC) (Boyum y col., Scand. J. Clin. Lab Invest. Suppl. 1968, 97, 31), aisladas recientemente mediante el procedimiento normalizado de separación por densidad de Ficoll, en DMEM a 1×10^7 c/ml y se calentaron a 37° C. Se calentó también a 37° C una disolución 60 nM de MCP-1 humana. Se prepararon diluciones de los compuestos de ensayo a 2x la concentración necesaria en DMEM. Se mezclaron 1:1 la suspensión de PBMC y la disolución de MCP-1 60 nm en tubos de polipropileno con DMEM precalentado con o sin una dilución de los compuestos de ensayo. Se calentaron estas mezclas en un calentador de tubos a 37° C. Para comenzar el ensayo, se añadió la mezcla MCP-1/compuesto en los pocillos de la placa de 96 pocillos Polyfiitronics MPC que se había colocado en la parte inferior de la cámara de quimiotaxis Neuroprobe. El volumen aproximado es de 400 µl en cada pocillo y debería haber un menisco positivo tras la dispensación. El filtro de 8 micrómetros se coloca suavemente en la parte superior de la placa de 96 pocillos. Se unió una junta de caucho a la parte inferior de la cámara superior, y se ensambló la cámara. Se añadió un volumen de 200 µl de la mezcla suspensión celular/compuesto a las paredes apropiadas de la cámara superior. Se cubrió la cámara superior con una placa sellante, y se colocó la unidad ensamblada en una estufa a 37° C durante 45 minutos. Tras la incubación, se retiró la placa sellante, y se eliminó mediante aspiración toda la suspensión celular restante. Se desensambló la cámara y se retiró el filtro suavemente. Manteniendo a la vez el filtro en un ángulo de 90 grados, se eliminaron por lavado

las células no migradas usando una corriente suave de disolución salina tamponada con fosfato y la parte superior del filtro humedecido con la punta de una perilla limpiadora de caucho. Se repitió este lavado dos veces más. Se secó el filtro al aire y a continuación se sumergió completamente en la tinción de Wright Geimsa durante 45 segundos. A continuación se lavó el filtro humedeciéndolo en agua destilada durante 7 minutos, y a continuación un lavado adicional de 15 segundos en agua destilada fresca. Se secó de nuevo el filtro al aire. Se cuantificaron las células migradas en el filtro mediante microscopio óptico.

Los receptores de las quimiocinas de mamíferos proporcionan una diana para interferir con o promover la función celular inmune en un mamífero, tal como un ser humano. Los compuestos que inhiben o promueven la función de los receptores de las quimiocinas son particularmente útiles para modular la función celular inmune a objeto terapéutico. De acuerdo con esto, la presente invención se dirige a compuestos que son útiles en la prevención y/o el tratamiento de una amplia variedad de trastornos y enfermedades inflamatorias, infecciosas, e inmunoreguladoras, que incluyen el asma y las enfermedades alérgicas, la infección por microbios patógenos (que, por definición, incluye los virus), así como las patologías autoinmunes tales como la artritis reumatoide y la aterosclerosis.

Por ejemplo, se puede administrar uno de los presentes compuestos que inhibe una o más funciones de un receptor de quimiocina de mamífero (por ejemplo, un receptor de la quimiocina humana), para inhibir (es decir, reducir o evitar) la inflamación o la enfermedad infecciosa. Como resultado, se inhiben uno o más procesos inflamatorios, tales como la emigración de leucocitos, la adhesión, la exocitosis (por ejemplo, de enzimas, histaminas) o la liberación de mediadores inflamatorios.

De forma similar, se administra uno de los presentes compuestos que promueve una o más funciones del receptor de la quimiocina de mamífero (por ejemplo, una quimiocina humana) para estimular (inducir o potenciar) una respuesta inmune o inflamatoria, tal como la emigración de leucocitos, la adhesión, la quimiotaxis, la exocitosis (por ejemplo, de enzimas, histamina) o la liberación de mediadores inflamatorios, dando como resultado la estimulación ventajosa de los procesos inflamatorios. Por ejemplo, se pueden incorporar eosinófilos para el combate de las infecciones parasíticas. Adicionalmente, se puede contemplar también el tratamiento de las enfermedades inflamatorias, alérgicas y autoinmunes anteriormente mencionadas para uno de los presentes compuestos que promueve una o más funciones del receptor de la quimiocina de mamífero si se contempla la administración de suficiente compuesto para producir la pérdida de expresión del receptor en las células mediante la inducción de la internalización del receptor de la quimiocina o la administración del compuesto de una manera que de cómo resultado la dirección incorrecta de la migración de las células.

Además de los primates, tales como seres humanos, se pueden tratar una variedad de mamíferos diferentes de acuerdo con el procedimiento de la presente invención. Por ejemplo, se pueden tratar mamíferos, que incluyen, vacas, ovejas, cabras, caballos, perros, gatos, cobayas, ratas u otras especies de bovinos, ovinos, equino, caninos, felinos, roedores, o murinos. Sin embargo, los usos se pueden practicar también en otras especies, tales como especies aviares.. El sujeto tratado en los usos anteriores es un mamífero, macho o hembra, en el que se desea la modulación de la actividad del receptor de la quimiocina. "Modulación", tal como se usa en el presente documento se pretende que abarque antagonismo, agonismo, antagonismo parcial y/o agonismo parcial.

Las enfermedades o dolencias de los seres humanos u otras especies que se pueden tratar con inhibidores de la función del receptor de la quimiocina, incluyen: enfermedades y dolencias inflamatorias o alérgicas, incluyendo enfermedades alérgicas respiratorias tales como asma, rinitis alérgica, enfermedades pulmonares alérgicas, alveolitis alérgica, celulitis eosinófila (por ejemplo, síndrome de Wells), neumonías eosinófilas (por ejemplo, síndrome de Loeffler, penumonía eosinófila crónica), fascitis eosinófila (por ejemplo, síndrome de Shulman), hipersensibilidad de tipo retardado, enfermedades pulmonares intersticiales (ILD) (por ejemplo, fibrosis pulmonar idiopática, o ILD asociada con artritis reumatoide, lupus sistémico eritematoso, espondilitis anquilosante, esclerosis sistémica, síndrome de Sjogren, poliomiositis o dermatomiositis); anafilaxis sistémica o respuestas hipersensibles, alergias por fármacos (por ejemplo, a penicilina, cefalosporinas) síndrome de eosinofilia-mialgia debido a la ingestión de triptófano contaminado, alergias por picaduras de insectos; enfermedades autoinmunes, tales como artritis reumatoide, artritis psoriática, esclerosis múltiple, lupus sistémico eritematoso, miastenia grave, debut juvenil de la diabetes; glomerulonefritis, tiroiditis autoinmune, enfermedad de Behcet; rechazo al injerto (por ejemplo, en trasplante), que incluye rechazo al aloinjerto o enfermedad de huésped frente a injerto; enfermedades inflamatorias del intestino, tales como enfermedad de Crohn y colitis ulcerosa, espondiloartropatías, escleroderma; psoriasis (incluyendo psoriasis mediada por células T) y dermatosis inflamatoria tales como dermatitis, eczema, dermatitis atópica, dermatitis alérgica de contacto, urticaria; vasculitis (por ejemplo, vasculitis Necrotizante, cutánea, y alérgica); miositis eosinófila, fascitis eosinófila; cánceres con infiltración de leucocitos de la piel u órganos. Otras enfermedades o dolencias en las que las respuestas inflamatorias indeseables que se pueden tratar son para inhibirse, incluyendo, lesión por reperfusión, aterosclerosis, algunas neoplasias hematológicas, toxicidad inducida por citocinas (por ejemplo, choque séptico, choque endotóxico), poliomiositis, dermatomiositis. Enfermedades o dolencias infecciosas del ser humano u otras especies, que se pueden tratar con inhibidores de la función del receptor de la quimiocina, que incluyen, VIH.

Las enfermedades o dolencias de seres humanos u otras especies que se pueden tratar con promotores de la función del receptor de la quimiocina, incluyen: inmunosupresión, tal como la de los individuos con síndromes de inmunodeficiencia tales como SIDA u otras infecciones víricas, individuos que experimentan terapia de radiación, quimioterapia, terapia para enfermedad autoinmune o terapia de fármacos (por ejemplo, terapia con corticoesteroides), que produce inmunosupresión; inmunosupresión debida a deficiencia congénita en la función del receptor u otras causas; y enfermedades infecciosas, tales como enfermedades parasíticas, incluyendo enfermedades por helmintos, tales como nematodos (áscaris); (Trichuriasis, Enterobiasis, Ascariasis, Anquilostomas, estrombiloidiasis, Triquinosis, filariasis); trematodos (duelas) (Esquistosomiasis, Clonorchiasis), cestodos (tenias) (Equinococosis, Teniasis saginata, Cisticercosis); gusanos viscerales, migrañas por larvas viscerales (*Ancylostoma braziliense*, *Ancylostoma caninum*). Los compuestos de la presente invención son de acuerdo con esto útiles en la prevención y el tratamiento de una amplia variedad de trastornos y enfermedades inflamatorias, infecciosas e inmunoreguladoras.

Adicionalmente, se puede contemplar también el tratamiento de las enfermedades inflamatorias, alérgicas y autoinmunes anteriormente mencionadas de los promotores de la función del receptor de quimiocina si se contempla la administración de suficiente compuesto para producir la pérdida de expresión del receptor en las células mediante la inducción de la internalización del receptor de la quimiocina o la administración del compuesto de una manera que da como resultado la dirección incorrecta de la migración de las células.

Se puede usar la presente invención para evaluar los posibles agonistas o antagonistas específicos de un receptor acoplado a la proteína G. Se da a conocer el uso de estos compuestos en la preparación y ejecución de los ensayos de cribado para los compuestos que modulan la actividad de los receptores de las quimiocinas. Además, los compuestos de esta invención son útiles para establecer o determinar el sitio de unión de otros compuestos de los receptores de las quimiocinas, por ejemplo mediante inhibición competitiva o como referencia en un ensayo para comparar su actividad conocida en un compuesto con una actividad desconocida. Cuando se desarrollan nuevos ensayos o protocolos, podrían usarse compuestos de acuerdo con la presente invención para ensayar su efectividad. Específicamente, se pueden proporcionar dichos compuestos en un kit comercial, por ejemplo, para el uso en la investigación farmacéutica que implica las enfermedades anteriormente mencionadas. Los compuestos de la presente invención son también útiles para la evaluación de posibles moduladores específicos de los receptores de las quimiocinas. Adicionalmente, se podrían utilizar los compuestos de esta invención para examinar la especificidad de los receptores acoplados a la proteína G que no se piensa que sean receptores de las quimiocinas, tanto sirviendo como ejemplos de compuestos que no se unen o

como variantes estructurales de los compuestos activos en estos receptores que puede ayudar a definir los sitios específicos de interacción.

Se usan los compuestos de la presente invención para tratar o evitar trastornos seleccionados entre artritis reumatoide, osteoartritis, choque séptico, aterosclerosis, aneurisma, fiebre, efectos cardiovasculares, choque hemodinámico, síndrome de sepsis, lesión por 5 reperusión después de isquemia, malaria, enfermedad de Chron, enfermedades inflamatorias del intestino, infección micobacteriana, meningitis, psoriasis, insuficiencia cardíaca congestiva, enfermedades fibróticas, caquexia, rechazo por injerto, enfermedades autoinmunes, enfermedades inflamatorias de la piel, esclerosis múltiple, daño por radiación, lesión alveolar 10 hiperóxica, VIH, demencia por VIH, diabetes mellitus no dependiente de insulina, asma, rinitis alérgica, dermatitis atópica, fibrosis pulmonar idiopática, pénfigo ampolloso, infecciones parasíticas helmínticas, colitis alérgica, eczema, conjuntivitis, trasplante, eosinofilia familiar, celulitis eosinófila, pneumonías eosinófilas, fascitis eosinófila, gastroenteritis eosinófila, eosinofilia inducida por fármacos, fibrosis quística, síndrome de Churg-Strauss, linfoma, enfermedad de 15 Hodgkin, carcinoma colónico, síndrome de Felty, sarcoidosis, uveítis, Alzheimer, Glomerulonefritis, y lupus sistémico eritematoso.

En otro aspecto, se usan los compuestos para tratar o evitar enfermedades inflamatorias seleccionadas entre artritis reumatoide, osteoartritis, aterosclerosis, aneurisma, fiebre, efectos cardiovasculares, enfermedad de Chron, enfermedades inflamatorias del intestino, psoriasis, 20 insuficiencia cardíaca congestiva, esclerosis múltiple, enfermedades autoinmunes, enfermedades inflamatorias de la piel.

En otro aspecto, se usan los compuestos para tratar o evitar trastornos seleccionados entre artritis reumatoide, osteoartritis, aterosclerosis, enfermedad de Chron, enfermedades inflamatorias del intestino, y esclerosis múltiple.

La terapia combinada para evitar y tratar trastornos y enfermedades inflamatorias, infecciosas e inmunoreguladoras, que incluyen el asma y las enfermedades alérgicas, así como patologías autoinmunes tales como la artritis reumatoide y la aterosclerosis, y las patologías señaladas anteriormente se ilustra mediante la combinación de los compuestos de esta invención y otros compuestos que se conocen por dichas utilidades. Por ejemplo, se pueden usar los 30 presente compuestos en el tratamiento o la prevención de la inflamación en conjunción con un agente antiinflamatorio o analgésico tales como un agonista opiáceo, un inhibidor de la lipooxigenasa, un inhibidor de la ciclooxigenasa-2, un inhibidor de la interleucina, tal como un inhibidor de la interleucina-1, un inhibidor del factor de necrosis tumoral, un antagonista NMDA, un inhibidor u óxido nítrico o un inhibidor de la síntesis de óxido nítrico, un agente antiinflamatorio no 35 esteroideo, un inhibidor de la fosfodiesterasa, o un agente antiinflamatorio supresor de citocina,

por ejemplo, con un compuesto tal como acetaminofeno, aspirina, codeína, fentanilo, ibuprofeno, indometacina, ketorolaco, morfina, naproxen, fenacetina, piroxicamo, un analgésico esteroideo, sufentanilo, sulindaco, interferón alfa y similares. De forma similar, se pueden administrar los presentes compuestos con un aliviador del dolor, un potenciador tal como cafeína, un antagonista H₂, simeticona, hidróxido de aluminio o magnesio; un descongestivo tal como fenilefrina, 5 fenilpropanolamina, pseudoefedrina, oximetazolina, epinefrina, nafazolina, xilometazolina, propilhexedrina, o levodesoxiefedrina; y un antitusivo tal como codeína, hidrocodona, carmifeno, carbetapentano, o dexametorfano; un diurético; y una antihistamina sedante o no sedante. Igualmente, se pueden usar los compuestos de la presente invención en combinación con otros 10 fármacos que se usan en el tratamiento/prevención/supresión o mejora de las enfermedades o dolencias para los cuales son útiles los compuestos de la presente invención. Se pueden administrar dichos otros fármacos, por tanto, mediante una ruta y en una cantidad comúnmente usada, contemporánea o secuencialmente con un compuesto de la presente invención. Cuando se usa un compuesto de la presente invención contemporáneamente con uno u otros más fármacos, 15 una composición farmacéutica que contiene dichos otros fármacos adicionalmente al compuesto de la presente invención que se puede usar. De acuerdo con esto, las composiciones farmacéuticas de la presente invención incluyen las que contienen también uno o más ingredientes activos diferentes adicionalmente a un compuesto de la presente invención.

Los ejemplos de diferentes ingredientes activos que se pueden combinar con un 20 compuestos de la presente invención, tanto administrándose separadamente como en las mismas composiciones farmacéuticas, incluyen: (a) antagonistas de la integrina tales como los de las selectinas, ICAM y VLA-4; (b) esteroides tales como beclometasona, metilprednisolona, betametasona, prednidona, dexametasona, e hidrocortisona; (c) inmunosupresores tales como ciclosporina, tacrolimus, rapamicina y otros inmunosupresores de tipo FK-506; (d) antihistaminas 25 (antagonistas de la histamina H₁) tales como bromofeniramina, clorfeniramina, dexclorfeniramina, tiprolidina, clemastina, difenhidramina, difenilpiralina, tripelenamina, hidroxizina, metdilazina, prometazina, trimeprazina, azatadina, ciproheptadina, antazolina, feniramina pirlamina, astemizol, terfenadina, loratadina, cetirizina, fexofenadina, y descarboetoxiloratadina; (e) antiasmáticos no esteroideos tales como agonistas b₂ (terbutalina, metaproterenol, fenoterol, isoetarina, albuteral, 30 bitolterol, y pirbuterol), teofilina, cromolina de sodio, atropina, bromuro de ipratropio, antagonistas del leucotrieno (zafirlukast, montelukast, pranlukast, iralukast, pobilukast, SKB-102.203), inhibidores de la biosíntesis del leucotrieno (zileuton, BAY-1005); (f) agentes antiinflamatorios no esteroideos (NSAID) tales como derivados de ácido propiónico (alminoprofeno, benxaprofeno, ácido buclóxico, carprofeno, fenbufeno, fenoprofeno, fluprofeno, flurbiprofeno, ibuprofeno, 35 indoprofeno, ketoprofeno, mioprofeno, naproxeno, oxaprozina, piroprofeno, pranoprofeno,

suprofen, ácido tiaprofénico y tioxaprofen), derivados de ácido acético (indometacina, acemetacina, alclofenaco, clidanaco, diclofenaco, fenclofenaco, ácido fenclózico, fentiazaco, furofenaco, ibufenaco, isoxepaco, oxpinaco, sulindaco, tiopinaco, tolmetina, zidometacina, y zomepiraco), derivados de ácido fenámico (ácido flufenámico, ácido meclofenámico, ácido mefenámico, ácido niflúmico, y ácido tofenámico) derivados de ácido bifenilcarboxílico (difusinal y flufenisal), oxicams (ixosicam, piroxicam, sudoxicam y tenoxicam), salicilato (ácido acetil salicílico, sulfasalazina) y las pirazolonas (apazona bezpiperilona, feprazona, mofebutazona, oxifenbutazona, fenilbutazona); (g) inhibidores de la ciclooxigenasa-2 (COX-2); (h) inhibidores de la fosfodiesterasa de tipo IV (PDE-IV); (i) otros antagonistas de los receptores de las quimiocinas; (j) agentes disminuidores del colesterol tales como inhibidores de la HMG-COA reductasa (lovastatina, simvastatina y pravastatina, fluvastatina, atorvastatina, y otras estatinas), secuestrantes (colestiramina y colestipol), ácido nicotínico, derivados del ácido fenofíbrico (gemfibrozil, clofibrato, fenofibrato y benzafibrato), y probucol; (k) agentes anti diabéticos tales como insulina, sulfonilureas, biguadinas (metformina), inhibidores de la α -glucosidasa (acarbosa) y glitazonas (troglitazona y pioglitazona); (l) preparaciones de interferones (interferón alfa-2^a, interferón-2B, interferón alfa-N3, interferón beta-1a, interferón beta-1b, interferón gamma-1b); (m) compuestos antivíricos tales como efavirenz, nevirapine, indinavir, ganciclovir, lamivudina, famciclovir, y zalcitabina; (o) otros compuestos tales como ácido 5-aminosalicílico y sus profármacos, antimetabolitos tales como azatioprina y 6-mercaptopurina, y agentes quimioterapéuticos citotóxicos contra el cáncer. Se puede variar la relación en peso del compuesto de la presente invención a la del segundo ingrediente activo y dependerá de las dosis eficazes de cada ingrediente.

Generalmente, se usará una dosis eficaz de cada. De esta manera, por ejemplo, cuando un compuesto de la presente invención se combina con un NSAID, la relación en peso del compuesto de la presente invención a NSAID variará generalmente entre aproximadamente 1000:1 y aproximadamente 1:1000, o alternativamente, entre aproximadamente 200:1 y aproximadamente 1:200. Las combinaciones de un compuesto de la presente invención y otros ingredientes activos estarán comprendidas dentro el intervalo anteriormente mencionado, pero en cada aparición, debe usarse una dosis eficaz de cada ingrediente activo.

Los compuestos se administran a un mamífero en una cantidad terapéuticamente eficaz. Por "cantidad terapéuticamente eficaz" se entiende una cantidad de un compuesto de Fórmula I que, cuando se administra solo o en combinación con un agente terapéutico adicional es eficaz para evitar o mejorar la enfermedad o dolencia tromboembólica o la progresión de la enfermedad.

Dosificación y formulación

Se pueden administrar los compuestos de esta invención en dichas formas de dosificación oral como comprimidos, cápsulas (cada una de las cuales incluye formulaciones de liberación mantenida o de liberación temporalizada), píldoras, polvos, gránulos, elixires, tinturas, suspensiones, jarabes, y emulsiones. Se pueden administrar también en forma intravenosa (bolo o infusión), intraperitoneal, subcutánea, o intramuscular, pero generalmente se administraran con un vehículo farmacéutico seleccionado sobre la base de la ruta de administración escogida y la práctica farmacéutica normalizada.

La pauta terapéutica de los compuestos de la presente invención variará, por supuesto, dependiendo de factores conocidos, tales como las características farmacodinámicas del agente particular y su modo y ruta de administración; la especie, edad, sexo, salud, estado médico, y peso del receptor, la naturaleza y extensión de los síntomas, el tipo de tratamiento concurrente, la frecuencia de tratamiento; la ruta de administración, la función renal y hepática del paciente, y el efecto deseado. Un médico o veterinario puede determinar y prescribir la cantidad eficaz del fármaco requerido, para evitar, parar, o detener el progreso del trastorno tromboembólico.

Por medio de directrices generales, la dosificación oral diaria de cada ingrediente activo, cuando se usa para los efectos indicados, variará entre aproximadamente 0,001 a 1000 mg/kg de peso corporal, o entre aproximadamente 0,01 a 100 mg/kg de peso corporal por día, o alternativamente, entre aproximadamente 1,0 a 20 mg/kg/día. Intravenosamente, las dosis variarán entre aproximadamente 1 a aproximadamente 10 mg/kg/minuto durante una infusión a velocidad constante. Se pueden administrar los compuestos de la presente invención en una única dosis diaria, o se puede administrar la dosificación diaria total en dosis divididas de dos, tres o veces diariamente.

Se pueden administrar los compuestos de esta invención en forma intranasal mediante el uso tópico de vehículos intranasales adecuados, o mediante rutas transdérmicas, usando parches transdérmicos en la piel. Cuando se administra en forma de un sistema de administración transdérmico, será, por supuesto, continuo más bien que intermitente a lo largo del régimen de dosificación.

Los compuestos se administran normalmente en premezcla con diluyentes, excipientes, o vehículo farmacéuticos adecuados (denominados colectivamente en el presente documento como vehículos farmacéuticos), seleccionados adecuadamente con respecto a la pretendida forma de administración, esto es, comprimidos orales, cápsulas, elixires, y jarabes y consistentes con las prácticas farmacéuticas convencionales.

Por ejemplo, para la administración oral en forma de un comprimido o cápsula, se puede combinar el componente de fármaco activo con un vehículo inerte, no tóxico, farmacéuticamente

aceptable, tal como lactosa, almidón, sacarosa, glucosa, metil celulosa, estearato de magnesio, fosfato dicálcico, sulfato de calcio, manitol, y sorbitos; para la administración oral en forma líquida, se pueden combinar los componentes del fármaco oral con cualquier vehículo inerte, no tóxico, farmacéuticamente aceptable tal como etanol, glicerol, y agua. Además, cuando se desea o es necesario, se pueden incorporar agentes aglutinantes, lubricantes desintegrantes, y agentes colorantes adecuados en la mezcla. Los aglutinantes adecuados incluyen almidón, gelatina, azúcares naturales, tales como glucosa o beta-lactosa, endulzantes del maíz, gomas naturales y sintéticas tales como acacia, tragacanto, o alginato de sodio, carboximetilcelulosa, polietilenglicol, y ceras. Los lubricantes usados en estas formas de dosificación incluyen oleato de sodio, estearato de sodio, estearato de magnesio, benzoato de sodio, acetato de sodio, y cloruro de sodio. Los desintegrantes incluyen almidón, metilcelulosa, agar, bentonita, y goma Xantana.

Se pueden administrar también los compuestos de la presente invención en forma de sistemas de administración de liposomas tales como pequeñas vesículas unilamelares, grandes vesículas unilamelares, y vesículas multilamelares. Se pueden formar liposomas a partir de una variedad de fosfolípidos, tales como colesterol, estearilamina, o fosfatidilcolinas.

Se pueden acoplar los compuestos de la presente invención con polímeros solubles como vehículos de fármacos direccionables. Dichos polímeros pueden incluir polivinilpirrolidona, copolímero de pirano, polihidroxioproilmetacrilamida-fenol, polihidroxietilaspirtaamidofenol, o polietilenoóxidopolilisina sustituida con restos de palmitoilo. Además, se pueden acoplar los compuestos de la presente invención a un tipo de polímeros biodegradables útiles para conseguir la liberación controlada de un fármaco, por ejemplo, ácido poliláctico, ácido poliglicólico, copolímeros de ácido poliláctico y poliglicólico, poliepsilón caprolactona, ácido polihidroxi butírico, poliortoésteres, poliacetales, polihidropiranos, policiano acilatos, y copolímeros en bloque reticulados o anfifáticos de hidrogeles. Las formas de dosificación (composiciones farmacéuticas) adecuadas para la administración pueden contener entre aproximadamente 1 miligramo a aproximadamente 100 miligramos de ingrediente activo por unidad de dosificación. En estas composiciones farmacéuticas, el ingrediente activo estará presente ordinariamente en una cantidad de aproximadamente 0,5-95 % en peso basándose en el peso total de la composición.

Las cápsulas de gelatina pueden contener el ingrediente activo y los vehículos en polvo, tales como lactosa, almidón, derivados de celulosa, estearato de magnesio, y ácido esteárico. Se pueden usar diluyentes similares para preparar comprimidos comprimidos. Se pueden preparar comprimidos y cápsulas como productos de administración mantenida para proporcionar la administración continua de la medicación durante un periodo de horas. Los comprimidos comprimidos pueden ser recubiertos de azúcar o recubiertos de película para enmascarar cualquier sabor desagradable y proteger el comprimido de la atmósfera, o el recubrimiento

entérico para la desintegración selectiva en el tracto gastrointestinal.

Las formas de dosificación líquida por la administración oral pueden contener agentes colorantes y aromatizantes para incrementar la aceptación del paciente.

5 En general, el agua, un aceite adecuado, disolución salina, disolución acuosa de dextrosa (glucosa), y disoluciones relacionadas con azúcares y glicoles tales como propilenglicol o polietilenglicoles son vehículos adecuados para las disoluciones parenterales. Las disoluciones para la administración parenteral pueden contener una sal soluble en agua del ingrediente activo, agentes estabilizantes adecuados, y, si es necesario, sustancias tamponantes. Agentes oxidantes
10 tales como bisulfito de sodio, sulfito de sodio, o ácido ascórbico, tanto solos como combinados, son agentes estabilizantes adecuados. Se usan también ácido cítrico y sus sales y EDTA de sodio. Adicionalmente, las disoluciones parenterales pueden contener conservantes, tales como cloruro de benzalconio, metil o propil parabeno, y clorobutanol.

Se describen vehículos farmacéuticos adecuados en Remington's Pharmaceutical Sciences, Mack Publishing Company, un texto de referencia estándar en este campo. Las formas
15 de dosificación farmacéutica útiles representativas para la administración de los compuestos de esta invención se pueden ilustrar como sigue:

Cápsulas

Se pueden preparar un gran número de cápsulas unitarias rellenando cápsulas de gelatina
20 dura de dos piezas estándares cada una con 100 miligramos de ingrediente activo en polvo, 150 miligramos de lactosa, 50 miligramos de celulosa, y 6 miligramos de estearato de magnesio.

Cápsulas de gelatina dura

Se puede preparar una mezcla de ingrediente activo en un aceite digerible tal como aceite
25 de soja, aceite de semillas de algodón o aceite de oliva e inyectarse por medio de una bomba de desplazamiento positivo en la gelatina para formar cápsulas que contengan 100 miligramos del ingrediente activo. Las cápsulas deben lavarse y secarse.

Comprimidos

30 Se pueden preparar comprimidos mediante procedimientos convencionales de tal manera que la unidad de dosificación sea de 100 miligramos de ingrediente activo, 0,2 miligramos de dióxido de sílice coloidal, 5 miligramos de estearato de magnesio, 275 miligramos de celulosa microcristalina, 11 miligramos de almidón y 98,8 miligramos de lactosa. Se pueden aplicar recubrimientos apropiados para incrementar la palatabilidad o retrasar la absorción.

35

Inyectables

Se puede preparar una composición parenteral adecuada para la administración mediante inyección, agitando un 1,5 % en peso de ingrediente activo en un 10 % en volumen de propilenglicol y agua. La disolución debe prepararse isotónica con cloruro de sodio y esterilizarse.

5

Suspensión

Se puede preparar una suspensión acuosa para administración oral de tal manera que cada 5 ml contengan 100 mg de ingrediente activo finamente dividido, 200 mg de carboximetilcelulosa de sodio, 5 mg de benzoato de sodio, 1,0 g de disolución de sorbitol. U.S.P., y 0,025 ml de vainillina.

10

Cuando los compuestos de esta invención se combinan con otros agentes anticoagulantes, por ejemplo, una dosificación diaria puede ser de aproximadamente 0,1 a 100 miligramos del compuesto de Fórmula I y de aproximadamente 1 a 7,5 miligramos del segundo anticoagulante, por kilogramo de peso corporal del paciente. Para una forma de dosificación en comprimidos, los compuestos de esta invención pueden estar presentes generalmente en una cantidad de aproximadamente 5 a 10 miligramos por unidad de dosificación, y el segundo anticoagulante en una cantidad de aproximadamente 1 a 5 miligramos por unidad de dosificación. Cuando dos o más de los segundos agentes terapéuticos anteriores se administran con el compuesto de Fórmula I, generalmente la cantidad de cada componente en una dosificación diaria típica y la forma de dosificación típica pueden reducirse con respecto a la dosificación usual del agente cuando se administra solo, a la vista del efecto aditivo o sinérgico de los agentes terapéuticos cuando se administran en combinación. Particularmente, cuando se proporciona una única unidad de dosificación, existe el potencial de una interacción química entre los ingredientes activos combinados. Por esta razón, cuando se combinan el compuesto de Fórmula I y un segundo agente terapéutico en una única unidad de dosificación se formulan de tal manera que aunque los ingredientes activos se combinen en una única unidad de dosificación, se minimiza el contacto físico entre los ingredientes activos (esto es, se reduce). Por ejemplo, un ingrediente activo puede recubrirse de manera entérica. En el recubrimiento entérico de uno de los ingredientes activos, es posible no solo minimizar el contacto entre los ingredientes activos combinados, sino también, es posible controlar la liberación de uno de estos componentes en el tracto gastrointestinal de tal manera que uno de estos componentes no se libera en el estómago sino más bien se libera en los intestinos. Se puede recubrir también uno de los ingredientes activos con un material que efectúe una liberación mantenida a lo largo del tracto gastrointestinal y también sirva para minimizar el contacto físico entre los ingredientes activos combinados. Además, el componente de liberación mantenida puede estar recubierto adicionalmente de

15

20

25

30

35

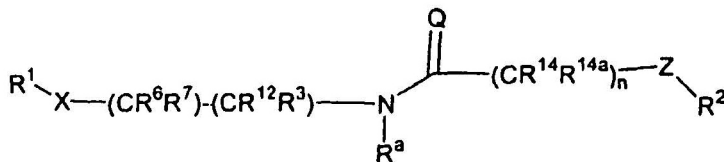
manera entérica de tal manera que la liberación de este componente se produzca únicamente en el intestino. Otra solución adicional implicaría el formulación de un producto en combinación en el que se recubre un componente con un polímero de liberación mantenida y/o entérico, y se recubre también el otros componente con un polímero tal como de hidroxipropilmetilcelulosa (HPMC) de calidad de baja viscosidad u otros materiales apropiados como se conoce en la técnica, con el fin de separar adicionalmente los componentes activos. El recubrimiento polimérico sirve para formar una barrera adicional a la interacción con el otro componente.

Estos, así como otros medios de minimizar el contacto entre los componentes de los productos de la combinación de la presente invención, si se administran en una única forma de dosificación o se administran en formas separadas pero en el mismo momento de la misma manera, serán fácilmente evidentes para las personas expertas en la técnica, una vez provistos con la presente divulgación.

REIVINDICACIONES

1.- Un compuesto de fórmula (I)

5



(I)

o un estereoisómero o una de sus sales farmacéuticamente aceptable, en la que

10

Z se selecciona entre un enlace, y $-C(O)NR^{18}$;

Q es O;

X es $-CHR^{16}NR^{17}-$;

R^a es H;

R^1 se selecciona entre un grupo arilo C_{6-10} sustituido con 0-5 R^4 ;

15

R^2 se selecciona entre un grupo arilo C_{6-10} sustituido con 0-5 R^5 y un sistema heteroarilo de 5-10 miembros que contiene 1-4 heteroátomos seleccionados entre N, O, y S, sustituido con 0-3 R^5 ;

R^3 es $(CRR)_qOH$;

R, en cada aparición, se selecciona independientemente entre H, alquilo C_{1-6} ;

20

R^4 en cada aparición, se selecciona entre alquilo C_{1-8} , alquenilo C_{2-8} , alquinilo C_{2-8} , ciclo $(CH_2)_r$ alquilo C_{3-6} , Cl, Br, I, F, NO_2 , CN, $(CR'R')_rNR^{4a}R^{4a}$, $(CR'R')_rOH$, $(CR'R')_rO(CR'R')_rR^{4d}$, $(CR'R')_rSH$, $(CR'R')_rC(O)H$, $(CR'R')_rS(CR'R')_rR^{4d}$, $(CR'R')_rC(O)OH$, $(CR'R')_rC(O)(CR'R')_rR^{4b}$, $(CR'R')_rC(O)NR^{4a}R^{4a}$, $(CR'R')_rNR^{4f}C(O)(CR'R')_rR^{4b}$, $(CR'R')_rC(O)O(CR'R')_rR^{4d}$, $(CR'R')_rOC(O)(CR'R')_rR^{4b}$, $(CR'R')_rNR^{4f}C(O)O(CR'R')_rR^{4d}$, $(CR'R')_rOC(O)NR^{4a}R^{4a}$, $(CR'R')_rNR^{4a}C(S)NR^{4a}(CR'R')_rR^{4d}$, $(CR'R')_rNR^{4a}C(O)NR^{4a}R^{4a}$, $(CR'R')_rC(=NR^{4f})NR^{4a}R^{4a}$, $(CR'R')_rNHC(=NR^{4f})NR^{4f}R^{4f}$, $(CR'R')_rS(O)_p(CR'R')_rR^{4b}$, $(CR'R')_rS(O)_2NR^{4a}R^{4a}$, $(CR'R')_rNR^{4f}S(O)_2NR^{4a}R^{4a}$, $(CR'R')_rNR^{4f}S(O)_2(CR'R')_rR^{4b}$, haloalquilo C_{1-6} , alquenilo C_{2-8}

25

sustituido con 0-3 R^1 , alquinilo C_{2-8} sustituido con 0-3 R^1 , y $(CR'R')_r$ fenilo sustituido con 0-3 R^{4e} ; alternativamente, dos R^4 en átomos adyacentes en R^1 pueden unirse para formar un acetal cíclico;

30

R^{4a} , en cada aparición, se selecciona independientemente entre H, metilo sustituido con 0-1 R^{4g} , alquilo C_{2-6} sustituido con 0-2 R^{4e} , alquenilo C_{3-8} sustituido con 0-2 R^{4e} , alquinilo C_{3-8} sustituido con 0-2 R^{4e} , un resto carbocíclico $(CH_2)_r-C_{3-10}$ sustituido con 0-5 R^{4e} , y un sistema heterocíclico $(CH_2)_r$ de 5-10 miembros que contiene 1-4 heteroátomos seleccionados entre N, O, y S, sustituido con 0-2 R^{4e} ;

35

- R^{4b}, en cada aparición, se selecciona entre alquilo C₁₋₆ sustituido con 0-2 R^{4e}, alqueno C₃₋₈ sustituido con 0-2 R^{4e}, alquino C₃₋₈ sustituido con 0-2 R^{4e}, un resto carbocíclico (CH₂)_rC₃₋₆ sustituido con 0-3 R^{4e}, y un sistema heterocíclico (CH₂)_r de 5-6 miembros que contiene 1-4 heterátomos seleccionados entre N, O y S, sustituidos con 0-2 R^{4e};
- 5 R^{4d}, en cada aparición, se selecciona entre alqueno C₃₋₈ sustituido con 0-2 R^{4e}, alquino C₃₋₈ sustituido con 0-2 R^{4e}, metilo, CF₃, alquilo C₂₋₆ sustituido con 0-3 R^{4e}, un resto carbocíclico (CH₂)_rC₃₋₁₀ sustituido con 0-3 R^{4e}, y un sistema heterocíclico (CH₂)_r de 5-6 miembros que contiene 1-4 heteroátomos seleccionados entre N, O y S, sustituido con 0-3 R^{4e};
- 10 R^{4e} en cada aparición, se selecciona entre alquilo C₁₋₆, alqueno C₂₋₈, alquino C₂₋₈, ciclo (CH₂)_r alquilo C₃₋₆, Cl, F, Br, I, CN, NO₂, (CF₂)_rCF₃, (CH₂)_rO alquilo C₁₋₅, OH, SH, (CH₂)_rS alquilo C₁₋₅, (CH₂)_rNR^{4f}R^{4f}, y fenilo (CH²)_r;
- R^{4f} en cada aparición, se selecciona entre H, alquilo C₁₋₅ y cicloalquilo C₃₋₆, y fenilo;
- 15 R^{4g} se selecciona independientemente entre -C(O)R^{4b}, -C(O)OR^{4d}, -C(O)NR^{4f}R^{4f}, y (CH₂)_r fenilo;
- R⁵ en cada aparición, se selecciona entre alquilo C₁₋₈, alqueno C₂₋₈, alquino C₂₋₈, ciclo (CH₂)_r alquilo C₃₋₆, Cl, Br, I, F, NO₂, CN, (CR'R')_rNR^{5a}R^{5a}, (CR'R')_rOH, (CR'R')_rO(CR'R')_rR^{5d}, (CR'R')_rSH, (CR'R')_rC(O)H, (CR'R')_rS(CR'R')_rR^{5d}, (CR'R')_rC(O)OH, (CR'R')_rC(O)(CR'R')_rR^{5b}, (CR'R')_rC(O)NR^{5a}R^{5a}, (CR'R')_rNR^{5f}C(O)(CR'R')_rR^{5b}, (CR'R')_rC(O)O(CR'R')_rR^{5d}, (CR'R')_rOC(O)(CR'R')_rR^{5b}, (CR'R')_rNR^{5f}C(O)O(CR'R')_rR^{5d}, (CR'R')_rOC(O)NR^{5a}R^{5a}, (CR'R')_rNR^{5a}C(O)NR^{5a}R^{5a}, (CR'R')_rC(=NR^{5f})NR^{5a}R^{5a}, (CR'R')_rNHC(=NR^{5f})NR^{5f}R^{5f}, (CR'R')_rS(O)_p(CR'R')_rR^{5b}, (CR'R')_rS(O)₂NR^{5a}R^{5a}, (CR'R')_rNR^{5a}S(O)₂NR^{5a}R^{5a}, (CR'R')_rNR^{5f}S(O)₂(CR'R')_rR^{5b}, haloalquilo C₁₋₆, alqueno C₂₋₈ sustituido con 0-3 R', alquino C₂₋₈ sustituido con 0-3 R', (CR'R')_r fenilo sustituido con 0-3 R^{5e}, y un sistema heterocíclico (CRR)_r de 5-10 miembros que contiene 1-4 heteroátomos seleccionados entre N, O y S, sustituido con 0-2 R^{5c}; alternatively, dos R⁵ en átomos adyacentes en R² pueden unirse para formar un acetal cíclico;
- 25 R^{5a}, en cada aparición, se selecciona independientemente entre H, metilo sustituido con 0-1 R^{5g}, alquilo C₂₋₆ sustituido con 0-2 R^{5e}, alqueno C₃₋₈ sustituido con 0-2 R^{5e}, alquino C₃₋₈ sustituido con 0-2 R^{5e}, un resto carbocíclico (CH₂)_rC₃₋₁₀ sustituido con 0-5 R^{5e}, y un sistema heterocíclico (CH₂)_r de 5-10 miembros que contiene 1-4 heteroátomos seleccionados entre N, O y S, sustituido con 0-2 R^{5e};
- 30 R^{5b}, en cada aparición, se selecciona independientemente entre alquilo C₁₋₆ sustituido con 0-2 R^{5e}, alqueno C₃₋₈ sustituido con 0-2 R^{5e}, alquino C₃₋₈ sustituido con 0-2 R^{5e}, un resto carbocíclico (CH₂)_rC₃₋₆ sustituido con 0-3 R^{5e}, y un sistema heterocíclico (CH₂)_r de 5-6
- 35

miembros que contiene 1-4 heteroátomos seleccionados entre N, O, y S, sustituido con 0-2 R^{5e};

R^{5d}, en cada aparición, se selecciona independientemente entre alqueno C₃₋₈ sustituido con 0-2 R^{5e}, alquino C₃₋₈ sustituido con 0-2 R^{5e}, metilo, CF₃, alquilo C₂₋₆ sustituido con 0-3 R^{5e}, un resto carbocíclico (CH₂)_r-C₃₋₁₀ sustituido con 0-3 R^{5e}, y un sistema heterocíclico (CH₂)_r de 5-6 miembros que contiene 1-4 heteroátomos seleccionados entre N, O, y S, sustituido con 0-3 R^{5e};

R^{5e}, en cada aparición, se selecciona entre alquilo C₁₋₆, alqueno C₂₋₈, alquino C₂₋₈, ciclo (CH₂)_r alquilo C₃₋₆, Cl, F, Br, I, CN, NO₂, (CF₂)_rCF₃, (CH₂)_rO alquilo C₁₋₅, OH, SH, (CH₂)_rS alquilo C₁₋₅, (CH₂)_rNR^{5f}R^{5f}, y (CH₂)_r fenilo;

R^{5f}, en cada aparición, se selecciona entre H, alquilo C₁₋₅, y cicloalquilo C₃₋₆, y fenilo;

R^{5g}, en cada aparición, se selecciona entre -C(O)R^{5b}, -C(O)OR^{5d}, -C(O)NR^{5f}R^{5f}, y (CH₂)_r fenilo;

R', en cada aparición, se selecciona entre H, alquilo C₁₋₆, alqueno C₂₋₈, alquino C₂₋₈ ciclo (CH₂)_r alquilo C₃₋₆, (CH₂)_r fenilo sustituido con R^{5e};

R⁶, es H;

R⁷, es H;

R¹² es H;

R¹⁴ y R^{14a} son H;

R¹⁶ es H;

R¹⁷ es H;

R¹⁸ es H;

n es 1;

p, en cada aparición, se selecciona entre 0, 1, ó 2;

q, en cada aparición, se selecciona entre 1, 2, 3, ó 4; y

r, en cada aparición, se selecciona entre 0, 1, 2, 3, ó 4.

2.- El procedimiento de la reivindicación 1, en el que

R¹ se selecciona entre fenilo sustituido con 0-3 R⁴;

R² se selecciona entre fenilo sustituido con 0-3 R⁵ y un sistema heteroarilo de 5-10 miembros que contiene 1-4 heteroátomos sustituido con 0-3 R⁵, en el que el sistema heteroarilo se selecciona entre bencimidazolilo, benzofuranilo, benzotiofuranilo, benzoxazolilo, benzotiazolilo, benzotriazolilo, benzotetrazolilo, bencisoxazolilo, bencisotiazolilo, bencimidazonilo, cinolinilo, furanilo, imidazolilo, indazolilo, indolilo, isoquinolinilo, isotiazolilo, isoxazolilo, isoxazolinilo, oxazolilo,

pirazinilo, pirazolilo, piridazinilo, piridilo, piridinilo, pirimidinilo, pirrolilo, quinazolinilo, quinolinilo, tiazolilo, tienilo, y tetrazolilo.

3.- El compuesto de las reivindicaciones 1-2, en el que:

5 R^4 , en cada aparición, se selecciona entre alquilo C_{1-8} , alquenilo C_{2-8} , alquinilo C_{2-8} , ciclo $(CR'R')_r$ alquilo C_{3-6} , Cl, Br, I, F, NO_2 , CN, $(CR'R')_rNR^{4a}R^{4a}$, $(CR'R')_rOH$, $(CR'R')_rOR^{4d}$, $(CR'R')_rSH$, $(CR'R')_rSR^{4d}$, $(CR'R')_rC(O)OH$, $(CR'R')_rC(O)R^{4b}$, $(CR'R')_rC(O)NR^{4a}R^{4a}$, $(CR'R')_rNR^{4f}C(O)R^{4b}$, $(CR'R')_rC(O)OR^{4d}$, $(CR'R')_rOC(O)R^{4b}$, $(CR'R')_rNR^{4f}C(O)OR^{4d}$, $(CR'R')_rOC(O)NR^{4a}R^{4a}$, $(CR'R')_rNR^{4a}C(O)NR^{4a}R^{4a}$, $(CR'R')_rS(O)_pR^{4b}$, $(CR'R')_rS(O)_2NR^{4a}R^{4a}$, $(CR'R')_rNR^{4f}S(O)_2R^{4b}$, $(CR'R')_rNR^{4f}S(O)NR^{4a}R^{4a}$, haloalquilo C_{1-6} , y $(CR'R')_r$ fenilo sustituido con 0-3 R^{4e} ;

alternativamente, dos R^4 en átomos adyacentes se unen para formar $-O-(CH_2)-O-$;

15 R^{4a} , en cada aparición, se selecciona independientemente entre H, metilo, etilo, propilo, i-propilo, butilo, s-butilo, i-butilo, t-butilo, pentilo, hexilo, alilo, propargilo, y un resto carbocíclico $(CH_2)_rC_{3-6}$ seleccionado entre ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo y ciclohexilo;

20 R^{4b} , en cada aparición, se selecciona entre metilo, etilo, propilo, i-propilo, butilo, s-butilo, i-butilo, t-butilo, pentilo, hexilo, alilo, propargilo, un resto carbocíclico $(CH_2)-C_{3-6}$ sustituido con 0-3 R^{4e} , en el que el resto carbocíclico se selecciona entre ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo y ciclohexilo, y un sistema heterocíclico $(CH_2)_r$ de 5-6 miembros que contiene 1-4 heteroátomos seleccionados entre N, O, y S, sustituido con 0-2 R^{4e} , en el que el sistema heterocíclico se selecciona entre piridinilo, tiofenilo, furanilo, indazolilo, benzotiazolilo, bencimidazolilo, benzotiofenilo, benzofuranilo, benzoxazolilo, bencisoxazolilo, quinolinilo, isoquinolinilo, imidazolilo, indolilo, indolinilo, isoindolilo, isotiadiazolilo, isoxazolilo, piperidinilo, pirrazolilo, 1,2,4-triazolilo, 1,2,3-triazolilo, tetrazolilo, tiadiazolilo, tiazolilo, oxazolilo, pirazinilo, y pirimidinilo;

25 R^{4d} , en cada aparición, se selecciona entre H, metilo, CF_3 , etilo, propilo, i-propilo, butilo, s-butilo, i-butilo, t-butilo, pentilo, hexilo, alilo, propargilo, y un resto carbocíclico $(CH_2)_rC_{3-6}$ seleccionado entre ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo y ciclohexilo;

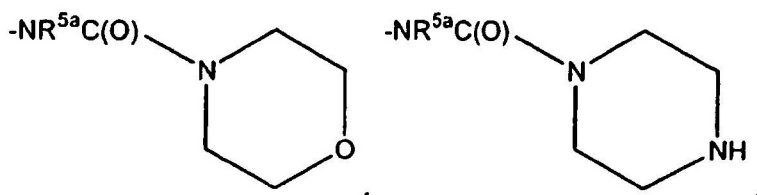
30 R^{4e} , en cada aparición, se selecciona entre alquilo C_{1-6} , alquenilo C_{2-8} , alquinilo C_{2-8} , ciclo $(CH_2)_r$ alquilo C_{3-6} , Cl, F, Br, I, CN, NO_2 , $(CF_2)_rCF_3$, $(CH_2)_rO$ alquilo C_{1-5} , OH, SH, $(CH_2)_rS$ alquilo C_{1-5} , $(CH_2)_rNR^{4f}R^{4f}$, y $(CH_2)_r$ fenilo;

R^{4f} , en cada aparición, se selecciona entre H, metilo, etilo, propilo, i-propilo, butilo, y ciclopropilo, ciclobutilo, y fenilo.

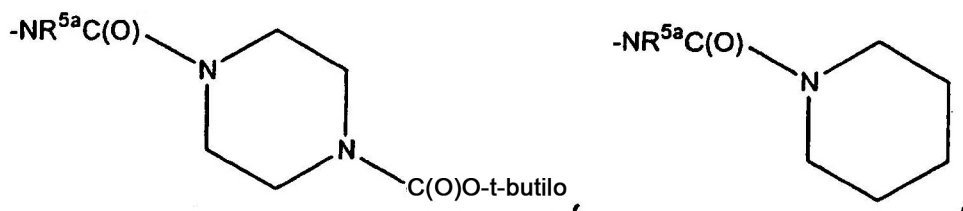
35 R^5 , en cada aparición, se selecciona entre metilo, etilo, propilo, i-propilo, butilo, i-butilo, s-butilo, t-butilo, pentilo, hexilo, ciclo $(CR'R')_r$ alquilo C_{3-6} , Cl, Br, I, F, NO_2 , CN,

$(CR'R')_rNR^{5a}R^{5a}$, $(CR'R')_rOH$, $(CR'R')_rOR^{5d}$, $(CR'R')_rSH$, $(CR'R')_rC(O)H$, $(CR'R')_rSR^{5d}$,
 $(CR'R')_rC(O)OH$, $(CR'R')_rC(O)R^{5b}$, $(CR'R')_rC(O)NR^{5a}R^{5a}$, $(CR'R')_rNR^{5f}C(O)R^{5b}$,
 $(CR'R')_rC(O)OR^{5d}$, $(CR'R')_rOC(O)R^{5b}$, $(CR'R')_rNR^{5f}C(O)OR^{5d}$, $(CR'R')_rOC(O)NR^{5a}R^{5a}$,
 $(CR'R')_rNR^{5a}C(O)NR^{5a}R^{5a}$, $(CR'R')_rNR^{7a}C(O)NR^{7a}R^{7a}$, $(CR'R')_rNR^{7a}C(O)O(CR'R')_rR^{7d}$,
 5 $(CR'R')_rS(O)_pR^{5b}$, $(CR'R')_rS(O)_2NR^{5a}R^{5a}$, $(CR'R')_rNR^{5f}S(O)_2R^{5b}$, haloalquilo C_{1-6} , y $(CHR')_r$
 fenilo sustituido con 0-3 R^{5e} ; un sistema heterocíclico $(CCR)_r$ de 5-10 miembros que
 contiene 1-4 heteroátomos seleccionados entre N, O, S, sustituido con 0-2 R^{5c}

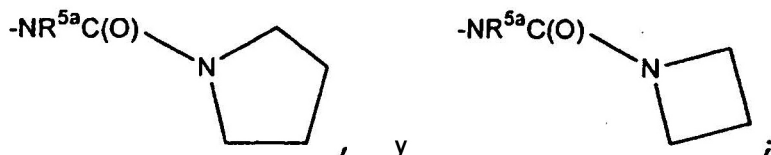
10



15



20



25

alternativamente, dos R^5 en átomos adyacentes se unen para formar $-O-(CH_2)-O-$;

R^{5a} , en cada aparición, se selecciona independientemente entre H, metilo, etilo, propilo, i-propilo, butilo, s-butilo, i-butilo, t-butilo, pentilo, hexilo, alilo, propargilo, y un resto carbocíclico $(CH_2)_r-C_{3-10}$ sustituido con 0-1 R^{5e} en el que el resto carbocíclico se selecciona entre ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, fenilo y naftilo;

30

R^{5b} , en cada aparición, se selecciona entre metilo, etilo, propilo, i-propilo, butilo, s-butilo, i-butilo, t-butilo, pentilo, hexilo, alilo, propargilo, y un resto carbocíclico $(CH_2)_r-C_{3-6}$ seleccionado entre ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo y ciclohexilo y fenilo y un sistema heterocíclico $(CH_2)_r$ de 5-6 miembros que contiene 1-4 heteroátomos seleccionados entre N, O y S, en el que el sistema heterocíclico se selecciona entre piridinilo, tiofenilo, furanilo,

35

- indazolilo,
 azetidínilo, benzotiazolilo, bencimidazolilo, benzotiofenilo, benzofuranilo, benzoxazolilo,
 bencisoxazolilo, quinolinilo, isoquinolinilo, imidazolilo, indolilo, indolinilo, isoindolilo,
 isotiadiazolilo, isoxazolilo, morfolínilo, piperidínilo, pirrolilo, 2,5-dihidropirrolilo, pirrazolilo,
 5 1,2,4-triazolilo, 1,2,3- triazolilo, tetrazolilo, tiadiazolilo, tiazolilo, oxazolilo, pirazinilo, and
 pirimidínilo;
 R^{5d} , en cada aparición, se selecciona entre H, metilo, CF_3 , etilo, propilo, i-propilo, butilo, s-
 butilo, i-butilo, t-butilo, pentilo, hexilo, alilo, propargilo, y un resto carbocíclico $(CH_2)_r-C_{3-6}$
 seleccionado entre ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo y ciclohexilo;
 10 R^{5e} , en cada aparición, se selecciona entre alquilo C_{1-6} , alquenilo C_{2-8} , alquinilo C_{2-8} , ciclo
 $(CH_2)_r$ alquilo C_{3-6} , Cl, F, Br, I, CN, NO_2 , $(CF_2)_rCF_3$, $(CH_2)_rO$ alquilo C_{1-5} , OH, SH, $(CH_2)_rS$
 alquilo C_{1-5} , $(CH_2)_rNR^{4f}R^{4f}$, y $(CH_2)_r$ fenilo;
 R^{5f} , en cada aparición, se selecciona entre H, metilo, etilo, propilo, i-propilo, butilo, y
 ciclopropilo, ciclobutilo, y fenilo;
 15 R^{7a} , en cada aparición, se selecciona independientemente entre H, metilo, alquilo C_{2-6}
 sustituido con 0-3 R^{7e} , alquenilo C_{3-8} con 0-3 R^{7e} , alquinilo C_{3-8} sustituido con 0-3 R^{7e} , ciclo
 $(CH_2)_r$ alquilo C_{3-6} , un resto carbocíclico $(CH_2)_r-C_{3-10}$ sustituido con 0-5 R^{7e} , y un sistema
 heterocíclico $(CH_2)_r$ de 5-10 miembros que contiene 1-4 heteroátomos seleccionados entre
 N, O, y S, sustituido con 0-3 R^{7e} ;
 20 R^{7d} , en cada aparición, se selecciona independientemente entre H, metilo, $-CF_3$, alquilo C_{2-6}
 sustituido con 0-3 R^{7e} , alquenilo C_{3-6} sustituido con 0-3 R^{7e} , alquinilo C_{3-6} sustituido con
 0-3 R^{7e} , un resto carbocíclico C_{3-10} sustituido con 0-3 R^{7e} , y un sistema heterocíclico
 $(CH_2)_r$ de 5-6 miembros que contiene 1-4 heteroátomos seleccionados entre N, O, y S,
 sustituido con 0-3 R^{7e} ;
 25 R^{7e} , en cada aparición, se selecciona independientemente entre alquilo C_{1-6} , alquenilo C_{2-8} ,
 alquinilo C_{2-8} , cicloalquilo C_{3-6} , Cl, F, Br, I, CN, NO_2 , $(CF_2)_rCF_3$, $(CH_2)_rO$ alquilo C_{1-5} , -OH,
 -O-alquilo C_{1-6} , SH, $(CH_2)_rS$ alquilo C_{1-5} , $(CH_2)_rNR^{7f}R^{7f}$, y $(CH_2)_r$ fenilo;
 R^{7f} en cada aparición, se selecciona independientemente entre H, alquilo C_{1-6} , y
 cicloalquilo C_{3-6} .
 30
- 4.- El compuesto de las reivindicaciones 1-3, en el que:
 R^5 se selecciona entre metilo, etilo, propilo, i-propilo, butilo, i-butilo, s-butilo, pentilo, hexilo,
 CF_3 , CF_2CF_3 , CF_2H , OCF_3 , Cl, Br, I, F, SCF_3 , $NR^{5a}R^{5a}$, $NHC(O)OR^{5a}$, $NHC(O)R^{5b}$, y
 $NHC(O)NHR^{5a}$; y
 35 R^{12} es H.

5.- Un compuesto de las reivindicaciones 1-4, en el que:

X es $-\text{CHR}^{16}\text{NR}^{17}-$;

R¹ se selecciona entre fenilo sustituido con 0-3 R⁴;

5 R² es fenilo sustituido con 0-2 R⁵;

R³ es $(\text{CRR})_q\text{OH}$;

R se selecciona entre H, metilo, etilo, propilo, i-propilo, butilo, i-butilo, s-butilo, pentilo, neopentilo;

10 R⁴ se selecciona entre metilo, etilo, propilo, i-propilo, butilo, etileno, OCH_3 , OCF_3 , SCH_3 , SO_2CH_3 , Cl, F, Br, CN;

alternativamente, dos R⁴ se unen para formar $-\text{O}-(\text{CH}_2)-\text{O}-$;

R⁶ es H;

R⁷ es H;

R¹⁶ es H;

15 R¹⁷ es H;

r es 0 ó 1; y

q es 1.

6.- Un compuesto seleccionado entre:

20 N-((1S,2S)-1-[(2,4-Dimetil-bencilamino)-metil]-2-hidroxi-pentil)-N'-(2-trifluorometil-fenil)-malonamida;

N-((1S,2S)-1-[(2,4-Dimetil-bencilamino)-metil]-2-hidroxi-pentil)-N'-(3-trifluorometil-fenil)-malonamida;

25 N-((1S,2S)-1-[(2,4-Dimetil-bencilamino)-metil]-2-hidroxi-pentil)-N'-(4-trifluorometil-fenil)-malonamida;

terc-Butil éster del ácido [2-(2-((1S,2S)-1-[(2,4-dimetil-bencilamino)-metil]-2-hidroxi-pentilcarbamoil)-acetilamino)-4-trifluorometil-fenil]-carbámico;

N-(2-Amino-5-trifluorometil-fenil)-N'-((1S,2S)-1-[(2,4-dimetil-bencilamino)-metil]-2-hidroxi-pentil)-malonamida;

30 N-((1S,2S)-1-[(2,4-Dimetil-bencilamino)-metil]-2-hidroxi-pentil)-N'-(3-trifluoromethoxi-fenil)-malonamida;

N-(3,5- Bis- trifluorometil- fenil)-N'- ((1S,2S)- 1-[(2,4- dimetil- bencilamino)-metil]- 2- hidroxi-pentil)-malonamida;

35 terc-Butil éster del ácido[3-(2-((1S,2S)-1-[(2,4-dimetil- bencilamino)-metil]-2-hidroxi-pentilcarbamoil)-acetilamino)- 5- trifluorometil-fenil]-carbámico ;

- N-(3-Amino-5-trifluorometil-fenil)-N'-{(1*S*,2*S*)-1-[(2,4-dimetil-bencilamino)-metil]-2-hidroxipentil}-malonamida;
- N-{(1*S*,2*S*)-1-[(2,4-Dimetil-bencilamino)-metil]-2-hidroxi-pentil}-N'-(3-metooxi-5-trifluorometil-fenil)-malonamida;
- 5 N-{(1*S*,2*S*)-1-[(2,4-Dimetil-bencilamino)-metil]-2-hidroxi-pentil}-N'-(2-metoxi-5- trifluorometil-fenil)-malonamida;
- N-{(1*S*,2*S*)-1-[(2,4-Dimetil-bencilamino)-metil]-2-hidroxi-pentil}-N'-(3-propilamino-5-trifluorometilfenil)-malonamida;
- 10 N-{(1*S*,2*S*)-1-[(2,4-Dimetil-bencilamino)-metil]-2-hidroxi-pentil}-N'-(3-dipropilamino-5-trifluorometilfenil)-malonamida;
- N-{(1*S*,2*S*)-1-[(2,4-Dimetil-bencilamino)-metil]-2-hidroxi-pentil}-N'-(3-metilamino-5-trifluorometilfenil)-malonamida;
- N-{(1*S*,2*S*)-1-[(2,4-Dimetil-bencilamino)-metil]-2-hidroxi-pentil}-N'-(3-etilamino-5-trifluorometil-fenil)-malonamida;
- 15 N-{(1*S*,2*S*)-1-[(2,4-Dimetil-bencilamino)-metil]-2-hidroxi-pentil}-N'-[3-(3-etil-ureido)-5-trifluorometilfenil]-malonamida;
- N-{(1*S*,2*S*)-[(2,4-Dimetil-bencilamino)-metil]-2-hidroxi-pentil}-N'-(4-metil-3-trifluorometil-fenil)-malonamida;
- N-{(1*S*,2*S*)-1-[(2,4-Dimetil-bencilamino)-metil]-2-hidroxi-pentil}-N'-(4-metoxi-3- trifluorometil-fenil)-malonamida;
- 20 N-{(1*S*,2*S*)-1-[(2,9-Dimetil-bencilamino)-metil]-2-hidroxi- pentil}-N'-(2- metil- 5- trifluorometil-fenil)-malonamida;
- N-(3-Bromo-5-trifluorometil-fenil)-N'-{(1*S*,2*S*)-1-[(2,4-dimetil-bencilamino)-metil]-2-hidroxi-pentil}-malonamida;
- 25 N-{(1*S*,2*S*)-1-[(2,4-Dimetil-bencilamino)-metil]-2-hidroxi-pentil}-N'-(3-dimetilcarbamoil-5-trifluorometil-fenil)-malonamida;
- N- {1-[(2,4-Dimetil-bencilamino)-metil]- 2- hidroxipentil}-N'-(3- etilcarbamoil- 5- trifluorometil-fenil)-malonamida;
- N-(5-terc-Butil-[1,3,4]tiadiazol-2-il)-N'-{(1*S*,2*S*)-1-[(2,4-dimetil-bencilamino)-metil]-2-hidroxipentil}-malonamida;
- 30 N-{(1*S*,2*S*)-1-[(2,4-Dimetil-bencilamino)-metil]-2-hidroxi-pentil}-2,2-dimetil-N'-(3-trifluorometil-fenil)-malonamida;
- N-{(1*S*,2*S*)-1-[(2,4-Dimetil-bencilamino)-metil]-2-hidroxi-pentil}-(*2*R**/*S*)-2-metil-N'-(3-trifluorometilfenil)-malonamida;
- 35 N-{(1*S*,2*S*)-1-[(2,4-Dimetil-bencilamino)-metil]-2-hidroxi-pentil}-2,2-difluoro-N'-(3-

trifluorometil-fenil)-malonamida;

N-(3-Amino-5-trifluorometil-fenil)-N'-{(1S,2S)-1-[(2,4-dimetil-bencilamino)-metil]-2-hidroxi-pentil}-2,2-difluoro-malonamida;

5 N-{(1S,2S)-1-[(2,4-Dimetil-bencilamino)-metil]-2-hidroxi-pentil}-2-(4-trifluorometil-1H-benzoimidazol-2-il)-acetamida; y

N-{(1S,2S)-1-[(2,4-Dimetil-bencilamino)-metil]-2-hidroxi-pentil}-2-(5-trifluorometil-1H-benzoimidazol-2-il)-acetamida.

10 7.- Una composición farmacéutica, que comprende un vehículo farmacéuticamente aceptable y una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de las reivindicaciones 1-6.

8.- Un compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1-6 en la modulación de la actividad de la quimiocina o del receptor de la quimiocina.

15 9.- Un compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1-6 para uso de acuerdo con la reivindicación 8 para uso en la modulación de la actividad de MCP-1, MCP-2, MCP-3 y MCP-4, y MCP-5 que está mediada por el receptor CCR-2.

20 10.- Un compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1-6 para uso de acuerdo con la reivindicación 8 para uso en la modulación de la actividad de MCP1.

25 11.- Un compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1-6 para uso en el tratamiento de trastornos, seleccionándose dichos trastornos entre osteoartritis, aneurisma, fiebre, efectos cardiovasculares, enfermedad de Chron, insuficiencia cardiaca congestiva, enfermedades autoinmunes, infección por VIH, demencia asociada a VIH, psoriasis, fibrosis pulmonar idiopática, arterioesclerosis por trasplante, trauma cerebral inducido física o químicamente, enfermedad inflamatoria del intestino, alveolitis, colitis, lupus sistémico eritematoso, nefritis por suero nefrotóxico, glomerulonefritis, asma, esclerosis múltiple, aterosclerosis, artritis reumatoide, restenosis, trasplante de órganos, y cáncer.

30 12.- Un compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1-6 para uso en el tratamiento de enfermedades inflamatorias.

35 13.- Un compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1-6 para uso de acuerdo con la reivindicación 8 para uso en la modulación de la actividad de CCR-2.