



19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

11 Número de publicación: **2 285 485**

51 Int. Cl.:
C07D 211/28 (2006.01)
A61K 31/445 (2006.01)
A61P 31/12 (2006.01)
A61P 37/02 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Número de solicitud europea: **04749185 .7**
86 Fecha de presentación : **26.07.2004**
87 Número de publicación de la solicitud: **1654229**
87 Fecha de publicación de la solicitud: **10.05.2006**

54 Título: **Derivados de piperidina como moduladores del receptor CCR5.**

30 Prioridad: **31.07.2003 SE 0302155**
03.06.2004 SE 0401420

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:
16.11.2007

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:
16.11.2007

73 Titular/es: **AstraZeneca AB.**
151 85 Södertälje, SE

72 Inventor/es: **Brown, Dearg;**
Oldfield, John y
Tucker, Howard

74 Agente: **Lehmann Novo, María Isabel**

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

DESCRIPCIÓN

Derivados de piperidina como moduladores del receptor CCR5.

La presente invención se refiere a derivados heterocíclicos que tienen actividad farmacéutica, a procesos para preparar tales derivados, a composiciones farmacéuticas que comprenden dichos derivados y al uso de dichos derivados como agentes terapéuticos activos.

Derivados de piperidina farmacéuticamente activos se describen en WO01/87839, EP-A1-1013276, WO00/08013, WO99/38514, WO99/04794, WP00/76511, WO00/76512, WO00/76513, WO00/76514, WO00/76972, US 2002/0094989 y Bioorg. Med. Chem. Lett. 13 (2003) 119-123.

Las quimioquinas son citoquinas quimiotácticas que son liberadas por una gran diversidad de células para atraer macrófagos, células T, eosinófilos, basófilos, y neutrófilos a sitios de inflamación y juegan también un papel en la maduración de las células del sistema inmunitario. Las quimioquinas juegan un papel importante en las respuestas inmunitaria e inflamatoria en diversas enfermedades y trastornos, con inclusión del asma y enfermedades alérgicas, así como patologías autoinmunitarias tales como artritis reumatoide y aterosclerosis. Estas pequeñas moléculas secretadas son una superfamilia en crecimiento de proteínas de 8-14 kDa caracterizadas por un motivo conservado de 4 cisteínas. La superfamilia de las quimioquinas puede dividirse en dos grupos principales que exhiben motivos estructurales característicos, las familias Cys-X-Cys (C-X-C, o α) y Cys-Cys (C-C, o β). Estas se distinguen sobre la base de la inserción de un solo aminoácido entre el par proximal NH de residuos cisteína y semejanza de secuencias.

Las quimioquinas C-X-C incluyen varios quimioatrayentes y activadores potentes de neutrófilos tales como interleuquina-8 (IL-8) y el péptido 2 activador de los neutrófilos (NAP-2).

Las quimioquinas C-C incluyen quimioatrayentes potentes de monocitos y linfocitos, pero no de neutrófilos, tales como las proteínas quimiotácticas de los monocitos humanos 1-3 (MCP-1, MCP-2 y MCP-3), RANTES (Regulada en Activación, Expresada por Células T Normales y Secretada), eotaxina y las proteínas 1α y 1β inflamatorias de los macrófagos (MIP- 1α y MIP- 1β).

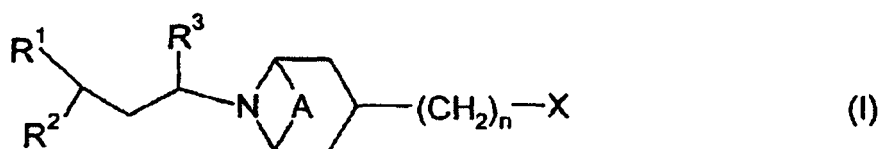
Estudios realizados han demostrado que las acciones de las quimioquinas están mediadas por subfamilias de receptores acoplados a proteínas G, entre los cuales se encuentran los receptores designados CCR1, CCR2, CCR2A, CCR2B, CCR3, CCR4, CCR5, CCR6, CCR7, CCR8, CCR9, CCR10, CXCR1, CXCR2, CXCR3 y CXCR4. Estos receptores representan dianas satisfactorias para desarrollo de fármacos, dado que los agentes que modulan estos receptores podrían ser útiles en el tratamiento de trastornos y enfermedades tales como las arriba mencionadas.

El receptor CCR5 se expresa en linfocitos T, monocitos, macrófagos, células dendríticas, microglía y otros tipos de células. Éstos detectan y responden a varias quimioquinas, principalmente "regulada en activación, expresada por células T normales y secretada" (RANTES), proteínas inflamatorias de macrófagos (MIP) MIP- 1α y MIP- 1β y la proteína-2 quimioatrayente de los monocitos (MCP-2).

Esto da como resultado el reclutamiento de células del sistema inmunitario a sitios de enfermedad. En muchas enfermedades, son las células que expresan CCR5 las que contribuyen, directamente o indirectamente, al deterioro de los tejidos. Por consiguiente, la inhibición del reclutamiento de estas células es beneficiosa en una extensa gama de enfermedades.

CCR5 es también un co-receptor para HIV-1 y otros virus, permitiendo que estos virus entren en las células. El bloqueo del receptor con un antagonista de CCR5 o la inducción de internalización del receptor con un agonista de CCR5 protege las células contra la infección viral.

La presente invención proporciona un compuesto de fórmula (I):



en donde

A está ausente o es $(CH_2)_2$;

R^1 es $C(O)NR^{10}R^{11}$, $C(O)_2R^{12}$, $NR^{13}C(O)R^{14}$, $NR^{15}C(O)NR^{16}R^{17}$, $NR^{18}C(O)_2R^{19}$, heterociclilo (por ejemplo piperidina, piperazina, pirrolidina o azetidina), arilo, cicloalquilo o heteroarilo; R^{10} , R^{13} , R^{15} , R^{16} y R^{18} son hidrógeno o alquilo C_{1-6} ;

ES 2 285 485 T3

R^{11} , R^{12} , R^{14} , R^{17} y R^{19} son alquilo C_{1-8} (sustituido opcionalmente con halo, hidroxilo, alcoxi C_{1-6} , haloalcoxi C_{1-6} , cicloalquilo C_{3-6} (sustituido opcionalmente con halo), cicloalqueno C_{5-6} , S(alquilo C_{1-4}), S(O)(alquilo C_{1-4}), S(O)₂(alquilo C_{1-4}), heteroarilo, arilo, heteroariloxi o ariloxi), arilo, heteroarilo, cicloalquilo C_{3-7} (sustituido opcionalmente con halo o alquilo C_{1-4}), cicloalquilo C_{4-7} fusionado a un anillo fenilo, cicloalqueno C_{5-7} , o heterociclilo (sustituido opcionalmente a su vez con oxo, C(O)(alquilo C_{1-6}), S(O)_k(alquilo C_{1-6}), halo o alquilo C_{1-4}); o R^{11} , R^{12} , R^{14} y R^{17} pueden ser también hidrógeno;

o R^{10} y R^{11} , y/o R^{16} y R^{17} pueden estar unidos para formar un anillo de 4, 5 ó 6 miembros que incluye opcionalmente un átomo de nitrógeno, oxígeno o azufre, estando dicho anillo sustituido opcionalmente con alquilo C_{1-6} , S(O)_i(alquilo C_{1-6}) o C(O)(alquilo C_{1-6});

R^2 es fenilo, heteroarilo o cicloalquilo C_{3-7} ;

R^3 es H o alquilo C_{1-4} ;

X es S(O)₂NR⁴R⁵ o NR⁶S(O)₂R⁷;

R^7 es arilo, heteroarilo, alquilo C_{1-6} , cicloalquilo C_{3-7} , heterociclilo o NR⁸R⁹ en donde NR⁸R⁹ puede estar ciclado para formar un anillo de 4, 5 ó 6 miembros que incluye opcionalmente un átomo de nitrógeno, oxígeno o azufre, estando dicho anillo sustituido opcionalmente con alquilo C_{1-6} , S(O)_p(alquilo C_{1-6}) o C(O)(alquilo C_{1-6});

R^4 y R^8 son arilo, heteroarilo, alquilo C_{1-6} (sustituido opcionalmente con hidroxilo o alcoxi C_{1-6}), cicloalquilo C_{3-7} o heterociclilo;

R^5 , R^6 y R^9 son, independientemente, hidrógeno o alquilo C_{1-6} ;

n es 1, 2 ó 3;

los restos arilo, fenilo y heteroarilo están sustituidos opcionalmente de modo independiente con uno o más de halo, ciano, nitro, hidroxilo, OC(O)NR²⁰R²¹, NR²²R²³, NR²⁴C(O)R²⁵, NR²⁶C(O)NR²⁷R²⁸, S(O)₂NR²⁹R³⁰, NR³¹S(O)₂R³², C(O)NR³³R³⁴, CO₂R³⁶, NR³⁷CO₂R³⁸, S(O)_qR³⁹, OS(O)₂R⁴⁹, alquilo C_{1-6} (opcionalmente monosustituido con S(O)₂R⁵⁰ o C(O)NR⁵¹R⁵²), alqueno C_{2-6} , alquino C_{2-6} , cicloalquilo C_{3-10} , haloalquilo C_{1-6} , alcoxi C_{1-6} , alquilo C_{1-6} , alcoxi C_{1-6} , haloalcoxi C_{1-6} , fenilo, fenil-alquilo C_{1-4} , fenoxi, feniltio, fenil-S(O), fenil-S(O)₂, fenil-alcoxi C_{1-4} , heteroarilo, heteroaril-alquilo C_{1-4} , heteroariloxi o heteroaril-alcoxi C_{1-4} ;

en donde cualquiera de los restos fenilo y heteroarilo inmediatamente anteriores están sustituidos opcionalmente con halo, hidroxilo, nitro, S(alquilo C_{1-4}), S(O)(alquilo C_{1-4}), S(O)₂(alquilo C_{1-4}), S(O)₂NH₂, S(O)₂NH(alquilo C_{1-4}), S(O)₂N(alquilo C_{1-4})₂, ciano, alquilo C_{1-4} , alcoxi C_{1-4} , C(O)NH₂, C(O)NH(alquilo C_{1-4}), C(O)N(alquilo C_{1-4})₂, CO₂H, CO₂(alquilo C_{1-4}), NHC(O)(alquilo C_{1-4}), NHS(O)₂(alquilo C_{1-4}), CF₃ u OCF₃;

a no ser que se indique otra cosa, heterociclilo está sustituido opcionalmente con alquilo C_{1-6} [sustituido opcionalmente con fenilo {que está sustituido a su vez opcionalmente con halo, alquilo C_{1-4} , alcoxi C_{1-4} , ciano, nitro, CF₃, OCF₃, (alquilo C_{1-4})C(O)NH, S(O)₂NH₂, alquiltio C_{1-4} , S(O)(alquilo C_{1-4}) o S(O)₂(alquilo C_{1-4})} o heteroarilo {que está sustituido a su vez opcionalmente con halo, alquilo C_{1-4} , alcoxi C_{1-4} , ciano, nitro, CF₃, (alquilo C_{1-4})C(O)NH, S(O)₂NH₂, alquiltio C_{1-4} , S(O)(alquilo C_{1-4}) o S(O)₂(alquilo C_{1-4})}], fenilo {sustituido opcionalmente con halo, alquilo C_{1-4} , alcoxi C_{1-4} , ciano, nitro, CF₃, OCF₃, (alquilo C_{1-4})C(O)NH, S(O)₂NH₂, alquiltio C_{1-4} , S(O)(alquilo C_{1-4}) o S(O)₂(alquilo C_{1-4})}, heteroarilo {sustituido opcionalmente con halo, alquilo C_{1-4} , alcoxi C_{1-4} , ciano, nitro, CF₃, (alquilo C_{1-4})C(O)NH, S(O)₂NH₂, alquiltio C_{1-4} , S(O)(alquilo C_{1-4}) o S(O)₂(alquilo C_{1-4})}, S(O)₂NR⁴⁰R⁴¹, C(O)R⁴², C(O)₂(alquilo C_{1-6}) (tal como terc-butoxicarbonilo), C(O)₂(fenil(alquilo C_{1-2})) (tal como benciloxicarbonilo), C(O)NHR⁴³, S(O)₂R⁴⁴, NHS(O)₂NHR⁴⁵, NHC(O)R⁴⁶, NHC(O)NHR⁴⁷ o NHS(O)₂R⁴⁸, con la condición de que ninguno de estos cuatro últimos sustituyentes está enlazado a un nitrógeno de anillo;

k, l, p y q son, independientemente, 0, 1 ó 2;

R^{20} , R^{22} , R^{24} , R^{26} , R^{27} , R^{29} , R^{31} , R^{33} , R^{37} , R^{40} y R^{51} son, independientemente, hidrógeno o alquilo C_{1-6} ;

R^{21} , R^{23} , R^{25} , R^{28} , R^{30} , R^{32} , R^{34} , R^{36} , R^{38} , R^{39} , R^{41} , R^{42} , R^{43} , R^{44} , R^{45} , R^{46} , R^{47} , R^{48} , R^{49} , R^{50} y R^{52} son, independientemente, alquilo C_{1-6} (sustituido opcionalmente con halo, hidroxilo, alcoxi C_{1-6} , haloalcoxi C_{1-6} , cicloalquilo C_{3-6} , cicloalqueno C_{5-6} , S(alquilo C_{1-4}), S(O)(alquilo C_{1-4}), S(O)₂(alquilo C_{1-4}), heteroarilo, fenilo, heteroariloxi o feniloxi), cicloalquilo C_{3-7} , fenilo o heteroarilo; en donde cualquiera de los restos fenilo y heteroarilo inmediatamente anteriores está(n) sustituido(s) opcionalmente con halo, hidroxilo, nitro, S(alquilo C_{1-4}), S(O)(alquilo C_{1-4}), S(O)₂(alquilo C_{1-4}), S(O)₂NH₂, S(O)₂NH(alquilo C_{1-4}), S(O)₂N(alquilo C_{1-4})₂, ciano, alquilo C_{1-4} , alcoxi C_{1-4} , C(O)NH₂, C(O)NH(alquilo C_{1-4}), C(O)N(alquilo C_{1-4})₂, CO₂H, CO₂(alquilo C_{1-4}), NHC(O)(alquilo C_{1-4}), NHS(O)₂(alquilo C_{1-4}), C(O)(alquilo C_{1-4}), CF₃ u OCF₃;

R^{21} , R^{23} , R^{25} , R^{28} , R^{30} , R^{34} , R^{35} , R^{36} , R^{41} , R^{42} , R^{43} , R^{45} , R^{46} , R^{47} y R^{52} pueden ser adicionalmente hidrógeno;

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo o un solvato del mismo.

Ciertos compuestos de la presente invención pueden existir en formas isómeras diferentes (tales como enantiómeros, diastereoisómeros, isómeros geométricos o tautómeros). La presente invención abarca la totalidad de dichos isómeros y mezclas de los mismos en todas las proporciones.

5 Sales adecuadas incluyen sales de adición de ácido tales como un hidrocloreto, hidrobromuro, fosfato, acetato, fumarato, maleato, tartrato, citrato, oxalato, metanosulfonato o *p*-toluenosulfonato. Sales de adición de ácido adicionales incluyen succinato y malonato.

10 Los compuestos de la invención pueden existir como solvatos (tales como hidratos) y la presente invención abarca la totalidad de dichos solvatos.

Los grupos y restos alquilo son lineales o de cadena ramificada y, por ejemplo, comprenden 1 a 6 (tales como 1 a 4) átomos de carbono. Alquilo es, por ejemplo, metilo, etilo, *n*-propilo, *iso*-propilo, *n*-butilo, *sec*-butilo o *terc*-butilo. Metilo se abrevia a veces como Me en lo sucesivo.

15 Haloalquilo incluye CF₃, y haloalcoxi incluye OCF₃.

Fluoroalquilo incluye, por ejemplo, 1 a 6, tal como 1 a 3, átomos de flúor, y comprende, por ejemplo, un grupo CF₃. Fluoroalquilo es, por ejemplo, CF₃ o CH₂CF₃.

20 Cicloalquilo es, por ejemplo, ciclopropilo, ciclopentilo o ciclohexilo (tal como ciclohexilo). Cicloalqueno incluye ciclopentenilo.

25 Heterociclilo está unido por un carbono del anillo o heteroátomo del anillo (tal como un nitrógeno del anillo), y es, por ejemplo, piperidina, piperazina, pirrolidina, azetidina, tetrahidrofurano, morfolina o tiomorfolina.

Arilo incluye fenilo y naftilo. En un aspecto de la invención, arilo es fenilo.

30 Heteroarilo es, por ejemplo, un anillo aromático de 5 ó 6 miembros, condensado opcionalmente con uno o más de otros anillos, que comprenden al menos un heteroátomo seleccionado del grupo que comprende nitrógeno, oxígeno y azufre; o un N-óxido del mismo, o un S-óxido o S-dióxido del mismo. Heteroarilo es, por ejemplo, furilo, tienilo (conocido también como tiofenilo), pirrolilo, tiazolilo, isotiazolilo, pirazolilo, oxazolilo, isoxazolilo, imidazolilo, [1,2,4]-triazolilo, tetrazolilo, piridinilo, pirimidinilo, pirazinilo, indolilo, benzo[b]furilo (conocido también como benzofurilo), benzo[b]tienilo (conocido también como benzotienilo o benzotiofenilo), indazolilo, bencimidazolilo, benztriazolilo, benzoxazolilo, benztriazolilo, 1,2,3-benzotiadiazolilo, un imidazopiridinilo (tal como imidazo[1,2a]piridinilo), tieno [3,2-b]piridin-6-ilo, 1,2,3-benzoxadiazolilo (conocido también como benzo[1,2,3]tiadiazolilo), 2,1,3-benzotiadiazolilo, benzofurazano (conocido también como 2,1,3-benzoxadiazolilo), quinoxalinilo, una pirazolopiridina (por ejemplo 1H-pirazo[3,4-b]piridinilo, quinolinilo, isoquinolinilo, un naftiridinilo (por ejemplo [1,6]naftiridinilo o [1,8]naftiridinilo, un benzotiazinilo o dibenzotiofenilo (conocido también como dibenzotienilo; o un N-óxido del mismo, o un S-óxido o S-dióxido del mismo. Heteroarilo incluye también tetrazolilo.

Ariloxi incluye fenoxi.

45 Heteroariloxi incluye piridiniloxi y pirimidiniloxi.

Fenil(alquilo C₁₋₄)alquilo es, por ejemplo bencilo, 1-(fenil)et-1-ilo o 1-(fenil)et-2-ilo.

Heteroaril(alquilo C₁₋₄)alquilo es, por ejemplo, piridinilmetilo, pirimidinilmetilo o 1-(piridinil)et-2-ilo.

50 Fenil(alcoxi C₁₋₄) es, por ejemplo, benciloxi o plienilCH(CH₃)O.

Heteroaril(alcoxi C₁₋₄) es, por ejemplo piridinil-CH₂O, pirimidinil-CH₂O, o piridinil-CH(CH₃)O.

55 Los anillos heteroarilo pueden llevar diversos sustituyentes, con inclusión de grupos sulfonilo. Un grupo sulfonilo en un anillo heteroarilo puede ser un grupo lábil satisfactorio (susceptible de desplazamiento nucleófilo) y ejemplos de dicha situación son: 2-metanosulfonil-piridina y 2- o 4-metanosulfonil-pirimidina. La presente invención abarca compuestos que incluyen un anillo heteroarilo que lleva un grupo sulfonilo, que son suficientemente estables (no reactivos) para ser aislados utilizando los procedimientos experimentales descritos.

60 En un aspecto particular, la presente invención proporciona un compuesto de fórmula (I) en donde: A está ausente o es (CH₂)₂; R¹ es C(O)NR¹⁰R¹¹, C(O)₂R¹², NR¹³C(O)R¹⁴, NR¹⁵C(O)NR¹⁶R¹⁷, NR¹⁸C(O)₂R¹⁹, heterociclilo (por ejemplo piperidina, piperazina, pirrolidina o azetidina), arilo, cicloalquilo o heteroarilo; R¹⁰, R¹³, R¹⁵, R¹⁶ y R¹⁸ son hidrógeno o alquilo C₁₋₆; R¹¹, R¹², R¹⁴, R¹⁷ y R¹⁹ son alquilo C₁₋₈ (sustituido opcionalmente con halo, hidroxilo, alcoxi C₁₋₆, haloalcoxi C₁₋₆, cicloalquilo C₃₋₆ (sustituido opcionalmente con halo), cicloalqueno C₅₋₆, S(alquilo C₁₋₄), S(O)(alquilo C₁₋₄), S(O)₂(alquilo C₁₋₄), heteroarilo, arilo, heteroariloxi o ariloxi), arilo, heteroarilo, cicloalquilo C₃₋₇ (sustituido opcionalmente con halo o alquilo C₁₋₄), cicloalquilo C₄₋₇ condensado a un anillo fenilo, cicloalqueno C₅₋₇, o heterociclilo (sustituido opcionalmente a su vez con oxo, C(O)(alquilo C₁₋₆), S(O)_k(alquilo C₁₋₆), halo o alquilo C₁₋₄); o R¹¹, R¹², R¹⁴ y R¹⁷ pueden ser también hidrógeno; o R¹⁰ y R¹¹, y/o R¹⁶ y R¹⁷ pueden estar unidos para formar un

anillo de 4, 5 ó 6 miembros que incluye opcionalmente un átomo de nitrógeno, oxígeno o azufre, estando dicho anillo sustituido opcionalmente con alquilo C₁₋₆, S(O)_k(alquilo C₁₋₆) o C(O)(alquilo C₁₋₆); R² es fenilo, heteroarilo o cicloalquilo C₃₋₇; R³ es H o alquilo C₁₋₄; X es S(O)₂NR⁴R⁵ o NR⁶S(O)₂R⁷; R⁷ es arilo, heteroarilo, alquilo C₁₋₆, cicloalquilo C₃₋₇, heterociclilo o NR⁸R⁹ en donde NR⁸R⁹ puede estar ciclado para formar un anillo de 4, 5 ó 6 miembros que incluye opcionalmente un átomo de nitrógeno, oxígeno o azufre, estando dicho anillo sustituido opcionalmente con alquilo C₁₋₆, S(O)_p(alquilo C₁₋₆) o C(O)(alquilo C₁₋₆); R⁴ y R⁸ son arilo, heteroarilo, alquilo C₁₋₆, cicloalquilo C₃₋₇, o heterociclilo; R⁵, R⁶ y R⁹ son, independientemente, hidrógeno o alquilo C₁₋₆; n es 1, 2 ó 3; los restos arilo, fenilo y heteroarilo están sustituidos opcionalmente de modo independiente con uno o más de halo, ciano, nitro, hidroxilo, OC(O)NR²⁰R²¹, NR²²R²³, NR²⁴C(O)R²⁵, NR²⁶C(O)NR²⁷R²⁸, S(O)₂NR²⁹R³⁰, NR³¹S(O)₂R³², C(O)NR³³R³⁴, COR²R³⁶, NR³⁷CO₂R³⁸, S(O)_qR³⁹, OS(O)₂R⁴⁹, alquilo C₁₋₆ (opcionalmente monosustituido con S(O)₂R⁵⁰ o C(O)NR⁵¹R⁵²), alqueno C₂₋₆, alquino C₂₋₆, cicloalquilo C₃₋₁₀, haloalquilo C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆-alquilo C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆, haloalcoxi C₁₋₆, fenilo, fenil-alquilo C₁₋₄, fenoxi, feniltio, fenil-S(O), fenil-S(O)₂, fenil-alcoxi C₁₋₄, heteroarilo, heteroaril-alquilo C₁₋₄, heteroariloxi o heteroaril-alcoxi C₁₋₄; en donde cualquiera de los restos fenilo y heteroarilo inmediatamente anteriores están sustituidos opcionalmente con halo, hidroxilo, nitro, S(alquilo C₁₋₄), S(O)(alquilo C₁₋₄), S(O)₂(alquilo C₁₋₄), S(O)₂NH₂, S(O)₂NH(alquilo C₁₋₄), S(O)₂N(alquilo C₁₋₄)₂, ciano, alquilo C₁₋₄, alcoxi C₁₋₄, C(O)NH₂, C(O)NH(alquilo C₁₋₄), C(O)N(alquilo C₁₋₄)₂, CO₂H, CO₂(alquilo C₁₋₄), NHC(O)(alquilo C₁₋₄), NHS(O)₂(alquilo C₁₋₄), CF₃ u OCF₃; a no ser que se indique otra cosa, heterociclilo está sustituido opcionalmente con alquilo C₁₋₆ [sustituido opcionalmente con fenilo {que está sustituido opcionalmente a su vez con halo, alquilo C₁₋₄, alcoxi C₁₋₄, ciano, nitro, CF₃, OCF₃, (alquilo C₁₋₄)C(O)NH, S(O)₂NH₂, alquiltio C₁₋₄, S(O)(alquilo C₁₋₄) o S(O)₂(alquilo C₁₋₄)} o heteroarilo {que está sustituido opcionalmente a su vez con halo, alquilo C₁₋₄, alcoxi C₁₋₄, ciano, nitro, CF₃, (alquilo C₁₋₄)C(O)NH, S(O)₂NH₂, alquiltio C₁₋₄, S(O)(alquilo C₁₋₄) o S(O)₂(alquilo C₁₋₄)}, fenilo {sustituido opcionalmente con halo, alquilo C₁₋₄, alcoxi C₁₋₄, ciano, nitro, CF₃, OCF₃, (alquilo C₁₋₄)C(O)NH, S(O)₂NH₂, alquiltio C₁₋₄, S(O)(alquilo C₁₋₄) o S(O)₂(alquilo C₁₋₄)}, heteroarilo {sustituido opcionalmente con halo, alquilo C₁₋₄, alcoxi C₁₋₄, ciano, nitro, CF₃, (alquilo C₁₋₄)C(O)NH, S(O)₂NH₂, alquiltio C₁₋₄, S(O)(alquilo C₁₋₄) o S(O)₂(alquilo C₁₋₄)}, S(O)₂NR⁴⁰R⁴¹, C(O)R⁴², C(O)₂(alquilo C₁₋₆) (tal como terc-butoxicarbonilo), C(O)₂(fenil(alquilo C₁₋₂)) (tal como benciloxicarbonilo), C(O)NHR⁴³, S(O)₂R⁴⁴, NHS(O)₂NHR⁴⁵, NHC(O)R⁴⁶, NHC(O)NHR⁴⁷ o NHS(O)₂R⁴⁸, con la condición de que ninguno de estos cuatro últimos sustituyentes está enlazado a un nitrógeno de anillo; k, l, p y q son, independientemente, 0, 1 ó 2; R²⁰, R²², R²⁴, R²⁶, R²⁷, R²⁹, R³¹, R³³, R³⁷, R⁴⁰ y R⁵¹ son, independientemente, hidrógeno o alquilo C₁₋₆; R²¹, R²³, R²⁵, R²⁸, R³⁰, R³², R³⁴, R³⁶, R³⁸, R³⁹, R⁴¹, R⁴², R⁴³, R⁴⁴, R⁴⁵, R⁴⁶, R⁴⁷, R⁴⁸, R⁴⁹, R⁵⁰ y R⁵² son, independientemente, alquilo C₁₋₆ (sustituido opcionalmente con halo, hidroxilo, alcoxi C₁₋₆, haloalcoxi C₁₋₆, cicloalquilo C₃₋₆, cicloalqueno C₅₋₆, S(alquilo C₁₋₄), S(O)(alquilo C₁₋₄), S(O)₂(alquilo C₁₋₄), heteroarilo, fenilo, heteroariloxi o feniloxi), cicloalquilo C₃₋₇, fenilo o heteroarilo; en donde cualquiera de los restos fenilo y heteroarilo inmediatamente anteriores están sustituidos opcionalmente con halo, hidroxilo, nitro, S(alquilo C₁₋₄), S(O)(alquilo C₁₋₄), S(O)₂(alquilo C₁₋₄), S(O)₂NH₂, S(O)₂NH(alquilo C₁₋₄), S(O)₂N(alquilo C₁₋₄)₂, ciano, alquilo C₁₋₄, alcoxi C₁₋₄, C(O)NH₂, C(O)NH(alquilo C₁₋₄), CO₂H, CO₂(alquilo C₁₋₄), NHC(O)(alquilo C₁₋₄), NHS(O)₂(alquilo C₁₋₄), C(O)(alquilo C₁₋₄), CF₃ u OCF₃; R²¹, R²³, R²⁵, R²⁸, R³⁰, R³⁴, R³⁵, R³⁶, R⁴¹, R⁴², R⁴³, R⁴⁵, R⁴⁶, R⁴⁷ y R⁵² pueden ser adicionalmente hidrógeno; o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo o un solvato del mismo.

En otro aspecto, la presente invención proporciona un compuesto en el cual, a no ser que se especifique otra cosa, los restos arilo, fenilo y heteroarilo están sustituidos opcionalmente de manera independiente con uno o más de halo, hidroxilo, nitro, S(alquilo C₁₋₄), S(O)(alquilo C₁₋₄), S(O)₂(alquilo C₁₋₄), S(O)₂NH₂, S(O)₂NH(alquilo C₁₋₄), S(O)₂N(alquilo C₁₋₄)₂, ciano, alquilo C₁₋₄, alcoxi C₁₋₄, C(O)NH₂, C(O)NH(alquilo C₁₋₄), CO₂H, CO₂(alquilo C₁₋₄), NHC(O)(alquilo C₁₋₄), NHS(O)₂(alquilo C₁₋₄), CF₃, CHF₂, CH₂F, CH₂CF₃, OCF₃ o tetrazolilo (sustituido opcionalmente con alquilo C₁₋₄).

En un aspecto adicional de la invención, heteroarilo es pirrolilo, tienilo, imidazolilo, tiazolilo, isoxazolilo, piridinilo, pirimidinilo, pirazinilo o quinolinilo.

En otro aspecto de la invención R¹⁰, R¹³, R¹⁵, R¹⁶ y R¹⁸ son hidrógeno o alquilo C₁₋₄ (por ejemplo metilo). En otro aspecto adicional, R¹⁰, R¹³, R¹⁵, R¹⁶ y R¹⁸ son hidrógeno.

En un aspecto adicional de la invención, R¹¹, R¹², R¹⁴, R¹⁷, R¹⁸ y R¹⁹ son alquilo C₁₋₈ (sustituido opcionalmente con halo, alcoxi C₁₋₆, haloalcoxi C₁₋₆, cicloalquilo C₃₋₆ (sustituido opcionalmente con halo), cicloalqueno C₅₋₆, S(O)₂(alquilo C₁₋₄), heteroarilo, fenilo, heteroariloxi o ariloxi (por ejemplo fenoxi)), fenilo, heteroarilo, cicloalquilo C₃₋₇ (sustituido opcionalmente con halo o alquilo C₁₋₄), cicloalquilo C₄₋₇ condensado con un anillo fenilo, cicloalqueno C₅₋₇, o heterociclilo (sustituido a su vez opcionalmente con oxo, C(O)(alquilo C₁₋₆), S(O)_k(alquilo C₁₋₄), halo o alquilo C₁₋₄); k es 0, 1 ó 2; R¹⁰ y R¹¹, y/o R¹⁶ y R¹⁷ pueden estar unidos para formar un anillo de 4, 5 ó 6 miembros que incluye opcionalmente un átomo de nitrógeno, oxígeno o azufre, estando dicho anillo sustituido opcionalmente con alquilo C₁₋₆, S(O)₂(alquilo C₁₋₄) o C(O)(alquilo C₁₋₆).

En otro aspecto adicional de la invención, R¹¹, R¹², R¹⁴, R¹⁷ y R¹⁸ son alquilo C₁₋₈ (sustituido opcionalmente con halo (tal como fluoro)), fenilo (sustituido opcionalmente como se ha indicado arriba), cicloalquilo C₃₋₆ (sustituido opcionalmente con halo (tal como fluoro)) o heterociclilo que contiene nitrógeno unido a C (sustituido opcionalmente en el nitrógeno del anillo).

En otro aspecto de la invención, R¹ es NR¹³C(O)R¹⁴, en donde R¹³ y R¹⁴ son como se define arriba.

En otro aspecto adicional de la invención, R^{14} es alquilo C_{1-8} (sustituido opcionalmente con halo (tal como fluoro, por ejemplo para formar CF_3CH_2)), fenilo (sustituido opcionalmente como se ha indicado arriba), cicloalquilo C_{3-6} (sustituido opcionalmente con halo (tal como fluoro, por ejemplo para formar 1,1-difluorociclohex-4-ilo)) o heterociclilo que contiene nitrógeno unido a C (tal como pirano o piperidina, sustituido opcionalmente en el nitrógeno del anillo).

En otro aspecto, la presente invención proporciona un compuesto de la invención en el cual R^{14} es alquilo C_{1-8} (sustituido opcionalmente con halo (tal como fluoro, por ejemplo para formar CF_3CH_2)), fenilo (sustituido opcionalmente con halo) o cicloalquilo C_{5-6} (sustituido opcionalmente con halo (tal como fluoro, por ejemplo para formar 1,1-difluorociclohex-4-ilo)).

En un aspecto adicional de la invención, heterociclilo está sustituido opcionalmente (tal como monosustituido, por ejemplo en un átomo de nitrógeno del anillo cuando está presente) con alquilo C_{1-6} [sustituido opcionalmente con fenilo {que está sustituido a su vez opcionalmente con halo, alquilo C_{1-4} , alcoxi C_{1-4} , ciano, nitro, CF_3 , OCF_3 , (alquilo C_{1-4}) $C(O)NH$, $S(O)_2NH_2$, alquiltio C_{1-4} o $S(O)_2$ (alquilo C_{1-4})} o heteroarilo {que está sustituido a su vez opcionalmente con halo, alquilo C_{1-4} , alcoxi C_{1-4} , ciano, nitro, CF_3 , (alquilo C_{1-4}) $C(O)NH$, $S(O)_2NH_2$, alquiltio C_{1-4} o $S(O)_2$ (alquilo C_{1-4})}], fenilo {sustituido opcionalmente con halo, alquilo C_{1-4} , alcoxi C_{1-4} , ciano, nitro, CF_3 , OCF_3 , (alquilo C_{1-4}) $C(O)NH$, $S(O)_2NH_2$, alquiltio C_{1-4} o $S(O)_2$ (alquilo C_{1-4})}, heteroarilo {sustituido opcionalmente con halo, alquilo C_{1-4} , alcoxi C_{1-4} , ciano, nitro, CF_3 , (alquilo C_{1-4}) $C(O)NH$, $S(O)_2NH_2$, alquiltio C_{1-4} o $S(O)_2$ (alquilo C_{1-4})}, $S(O)_2NR^{40}R^{41}$, $C(O)R^{42}$, $C(O)NHR^{43}$ o $S(O)_2R^{44}$; en donde R^{40} , R^{41} , R^{42} y R^{43} son, independientemente, hidrógeno o alquilo C_{1-6} ; y R^{44} es alquilo C_{1-6} .

En otro aspecto de la invención, R^1 es arilo opcionalmente sustituido (tal como fenilo opcionalmente sustituido) o heteroarilo opcionalmente sustituido, en el cual los sustituyentes opcionales son como se ha indicado arriba.

En un aspecto adicional de la invención, R^1 es heterociclilo opcionalmente sustituido, tal como: piperidin-1-ilo, piperidin-4-ilo, piperazin-1-ilo, pirrolidin-1-ilo, pirrolidin-3-ilo, azetidin-1-ilo o azetidin-3-ilo opcionalmente sustituidos.

En otro aspecto adicional de la invención, el heterociclilo de R^1 está mono-sustituido con alquilo C_{1-6} , cicloalquilo C_{3-7} , fenilo [sustituido opcionalmente con halo (por ejemplo fluoro), alquilo C_{1-4} (por ejemplo metilo), alcoxi C_{1-4} (por ejemplo metoxi), CF_3 u OCF_3], $S(O)_2$ (alquilo C_{1-4}) (por ejemplo $S(O)_2CH_3$, $S(O)_2CH_2CH_3$ o $S(O)_2CH(CH_3)_2$), $S(O)_2$ (fluoroalquilo C_{1-4}) (por ejemplo $S(O)_2CF_3$ o $S(O)_2CH_2CF_3$), $S(O)_2$ fenilo {sustituido opcionalmente (tal como mono-sustituido) por halo (por ejemplo cloro), ciano, alquilo C_{1-4} , alcoxi C_{1-4} , CF_3 , OCF_3 , $S(O)_2$ (alquilo C_{1-4}) (por ejemplo $S(O)_2CH_3$ o $S(O)_2CH_2CH_2CH_3$) o $S(O)_2$ (fluoroalquilo C_{1-4}) (por ejemplo $S(O)_2CH_2CF_3$)}, bencilo {sustituido opcionalmente con halo (por ejemplo cloro o fluoro), alquilo C_{1-4} , alcoxi C_{1-4} (por ejemplo metoxi), CF_3 u OCF_3 }, $C(O)H$, $C(O)$ (alquilo C_{1-4}), benzoilo {sustituido opcionalmente con halo (por ejemplo cloro o fluoro), alquilo C_{1-4} (por ejemplo metilo), alcoxi C_{1-4} , CF_3 u OCF_3 }, $C(O)_2$ (alquilo C_{1-4}), $C(O)NH_2$, $C(O)NH$ (alquilo C_{1-4}) o $C(O)NH$ -fenilo {sustituido opcionalmente con halo (por ejemplo fluoro, alquilo C_{1-4} , alcoxi C_{1-4} , CF_3 u OCF_3)}. Dicho heterociclilo puede estar también mono-sustituido con $S(O)_2NH_2$ y $S(O)_2N$ (alquilo C_{1-4})₂. En otro aspecto adicional, cuando dicho heterociclilo es un piperidin-1-ilo sustituido en posición 4, un piperidin-4-ilo sustituido en posición 1, un piperazin-1-ilo sustituido en posición 4, un pirrolidin-1-ilo sustituido en posición 3, un pirrolidin-3-ilo sustituido en posición 1, un azetidin-1-ilo sustituido en posición 3 o un azetidin-3-ilo sustituido en posición 1 (por ejemplo donde dicho sustituyente es como se ha indicado arriba en este párrafo). En otro aspecto, dicho heterociclilo es un piperidin-4-ilo sustituido en posición 1 o un piperazin-1-ilo sustituido en posición 4, en donde el sustituyente es $S(O)_2$ (alquilo C_{1-4}), $S(O)_2$ (haloalquilo C_{1-4}), $S(O)_2$ (fenilo), $S(O)_2N$ (alquilo C_{1-4})₂, o fenilo.

En otro aspecto adicional de la invención, R^2 es fenilo o heteroarilo, cualquiera de los cuales está sustituido opcionalmente con halo, alquilo C_{1-4} , alcoxi C_{1-4} , $S(O)_n$ (alquilo C_{1-4}), nitro, ciano o CF_3 ; en donde n es 0, 1 ó 2, por ejemplo 0 ó 2. Cuando R^2 es heteroarilo, el mismo es, por ejemplo un tiofenilo opcionalmente sustituido.

En otro aspecto adicional, R^2 es fenilo opcionalmente sustituido (por ejemplo insustituido o sustituido en las posiciones 2, 3 ó 3 y 5) (tal como sustituido opcionalmente con halo (tal como cloro o fluoro), ciano, metilo, etilo, metoxi, etoxi o CF_3), o heteroarilo opcionalmente sustituido (por ejemplo insustituido o mono-sustituido) (tal como sustituido opcionalmente con halo (tal como cloro o fluoro), ciano, metilo, etilo, metoxi, etoxi o CF_3).

En un aspecto adicional, la invención proporciona un compuesto de la invención en el cual R^2 es fenilo opcionalmente sustituido (por ejemplo insustituido o sustituido en las posiciones 3, ó 3 y 5) con halo (tal como cloro o fluoro) o CF_3 .

En otro aspecto, la invención proporciona un compuesto de la invención en el cual R^2 es fenilo opcionalmente sustituido (por ejemplo insustituido o sustituido en las posiciones 2, 3, ó 3 y 5) (tal como sustituido opcionalmente con halo (por ejemplo cloro o fluoro)). En otro aspecto adicional, la invención proporciona un compuesto de la invención en el cual R^2 es fenilo, 3-fluorofenilo, 3-clorofenilo, 3-trifluorometilfenilo, 3-cloro-5-fluorofenilo o 3,5-difluorofenilo. En un aspecto adicional, la invención proporciona un compuesto de la invención en el cual R^2 es fenilo, 3-fluorofenilo, 3-clorofenilo, 3-trifluorometilfenilo o 3,5-difluorofenilo.

En otro aspecto de la invención, R^3 es hidrógeno o metilo. En un aspecto adicional de la invención, cuando R^3 es alquilo C_{1-4} (tal como metilo) y el carbono al cual está unido R^3 tiene la configuración absoluta R. En otro aspecto adicional de la invención, R^3 es hidrógeno.

En otro aspecto de la invención X es $NR^6S(O)_2R^7$.

En un aspecto adicional de la invención, X es $S(O)_2NR^4R^5$.

En otro aspecto adicional, la presente invención proporciona un compuesto de la invención en el cual R^4 , R^7 y R^8 son fenilo opcionalmente sustituido (seleccionándose los sustituyentes opcionales de los arriba indicados), bencilo opcionalmente sustituido (estando el anillo fenilo sustituido opcionalmente, y seleccionándose los sustituyentes de los arriba indicados) o heteroarilo opcionalmente sustituido (tal como piridilo, imidazolilo o 1,3,4-tiadiazolilo) (seleccionándose los sustituyentes opcionales de los arriba indicados).

En otro aspecto adicional, la presente invención proporciona un compuesto de la invención en el cual R^4 , R^7 y R^8 son fenilo o heteroarilo, estando cada uno sustituido opcionalmente con $OS(O)_2R^{49}$ o alquilo C_{1-6} (mono-sustituido con $S(O)_2R^{50}$ o $C(O)NR^{51}R^{52}$); en donde R^{49} , R^{50} , R^{51} y R^{52} son como se define arriba, y fenilo puede estar sustituido también con tetrazolilo (sustituido opcionalmente a su vez con alquilo C_{1-4}).

En un aspecto adicional, la presente invención proporciona un compuesto de la invención en el cual R^4 es fenilo (sustituido opcionalmente, por ejemplo en la posición para, con halógeno, tal como cloro o fluoro), ciano, alquilo C_{1-4} , alcoxi C_{1-4} , $S(\text{alquilo } C_{1-4})$, $S(O)_2(\text{alquilo } C_{1-4})$, $OS(O)_2(\text{alquilo } C_{1-4})$ o carboxamida), cicloalquilo C_{3-7} (tal como ciclohexilo), piridilo (sustituido opcionalmente con alquilo C_{1-4}), imidazolilo (sustituido opcionalmente con alquilo C_{1-4}) o 1,3,4-tiadiazolilo (sustituido opcionalmente con alquilo C_{1-4}).

En otro aspecto adicional, la invención proporciona un compuesto de la invención en el cual A está ausente.

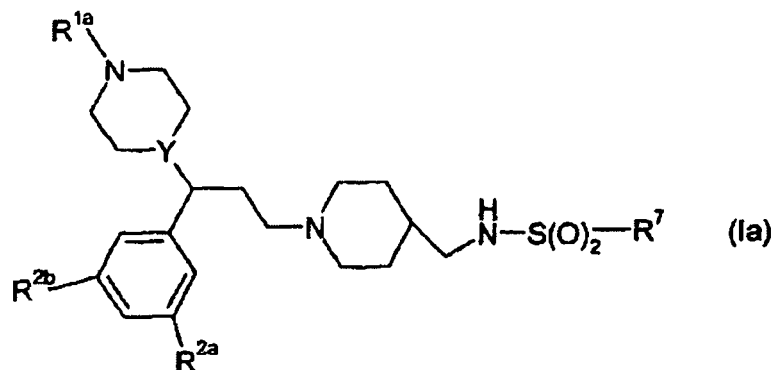
En otro aspecto, la invención proporciona un compuesto de la invención en el cual n es 1 ó 2.

En otro aspecto, la invención proporciona un compuesto de la invención en el cual n es 1.

En otro aspecto, la invención proporciona un compuesto de la invención en el cual n es 2.

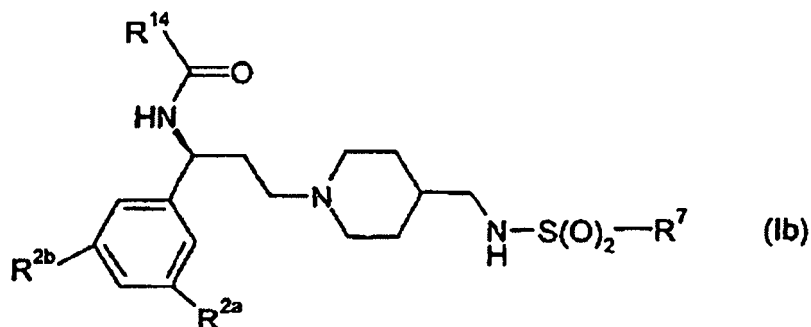
En otro aspecto, la invención proporciona un compuesto de la invención en el cual p es 0.

En otro aspecto adicional, la presente invención proporciona un compuesto de fórmula (Ia):



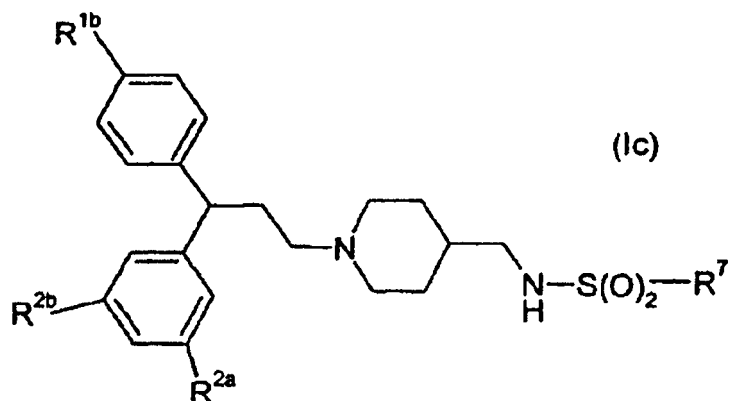
en donde Y es CH o N; R^{1a} está mono-sustituido con alquilo C_{1-6} , cicloalquilo C_{3-7} , fenilo {sustituido opcionalmente con halo (por ejemplo fluoro), alquilo C_{1-4} (por ejemplo metilo), alcoxi C_{1-4} (por ejemplo metoxi), CF_3 u OCF_3 } $S(O)_2(\text{alquilo } C_{1-4})$ (por ejemplo $S(O)_2CH_3$, $S(O)_2CH_2CH_3$ o $S(O)_2CH(CH_3)_2$), $S(O)_2(\text{fluoroalquilo } C_{1-4})$ (por ejemplo $S(O)_2CF_3$ o $S(O)_2CH_2CF_3$), $S(O)_2$ fenilo {sustituido opcionalmente (tal como mono-sustituido) con halo (por ejemplo cloro), ciano, alquilo C_{1-4} , alcoxi C_{1-4} , CF_3 , OCF_3 , $S(O)_2(\text{alquilo } C_{1-4})$ (por ejemplo $S(O)_2CH_3$ o $S(O)_2CH_2CH_3$) o $S(O)_2(\text{fluoroalquilo } C_{1-4})$ (por ejemplo $S(O)_2CH_2CF_3$)}, bencilo {sustituido opcionalmente con halo (por ejemplo cloro o fluoro), alquilo C_{1-4} , alcoxi C_{1-4} (por ejemplo metoxi), CF_3 u OCF_3 }, $C(O)H$, $C(O)(\text{alquilo } C_{1-4})$, benzoílo {sustituido opcionalmente con halo (por ejemplo cloro o fluoro), alquilo C_{1-4} (por ejemplo metilo), alcoxi C_{1-4} , CF_3 u OCF_3 }, $C(O)_2(\text{alquilo } C_{1-4})$, $C(O)NH_2$, $C(O)NH(\text{alquilo } C_{1-4})$, $C(O)NH$ -fenilo {sustituido opcionalmente con halo (por ejemplo fluoro), alquilo C_{1-4} , alcoxi C_{1-4} , CF_3 u OCF_3 } o $S(O)_2N(\text{alquilo } C_{1-4})_2$; R^{2a} y R^{2b} son, independientemente, hidrógeno o halo (por ejemplo fluoro); y R^7 es fenilo {sustituido opcionalmente con halo (por ejemplo fluoro y cloro), alquilo C_{1-4} (por ejemplo metilo), alcoxi C_{1-4} (por ejemplo metoxi), $S(O)_2(\text{alquilo } C_{1-4})$ (por ejemplo $S(O)_2CH_3$, $S(O)_2(\text{fluoroalquilo } C_{1-4})$ (por ejemplo $S(O)_2CF_3$), $NH(CO)(\text{alquilo } C_{1-4})$ (por ejemplo $NH(C(O))Me$), $NH(S(O)_2(\text{alquilo } C_{1-4}))$ (por ejemplo $NH(S(O)_2)Me$), $NH(S(O)_2)(\text{fluoroalquilo } C_{1-4})$ (por ejemplo $NH(S(O)_2)CF_3$), 4-nitrofenilo o 4-cianofenilo.

En un aspecto adicional, la presente invención proporciona un compuesto de fórmula (Ib):



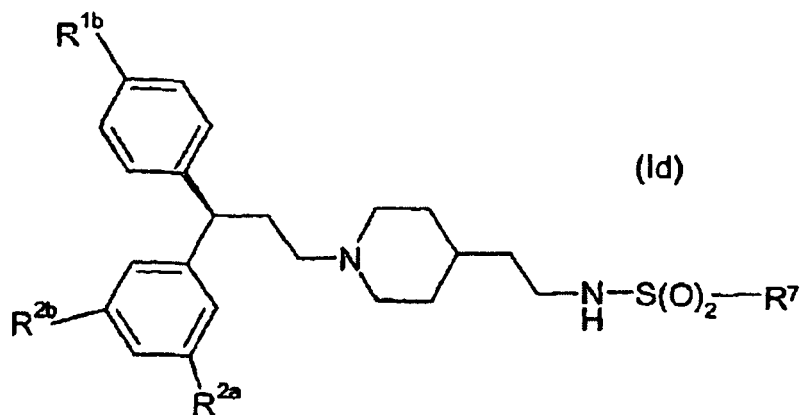
en donde R^{2a} , R^{2b} , R^{14} y R^7 son como se define arriba.

En otro aspecto adicional, la presente invención proporciona un compuesto de fórmula (Ic):



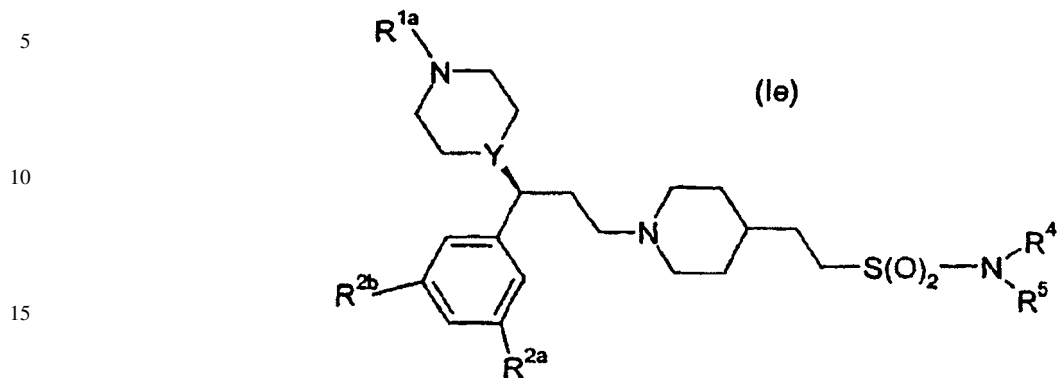
en donde R^{1b} es halo, hidroxi, nitro, S(alquilo C_{1-4}), S(O)(alquilo C_{1-4}), S(O)₂(alquilo C_{1-4}), S(O)₂NH₂, S(O)₂NH(alquilo C_{1-4}), S(O)₂N(alquilo C_{1-4})₂, ciano, alquilo C_{1-4} , alcoxi C_{1-4} , C(O)NH₂, C(O)NH(alquilo C_{1-4}), CO₂H, CO₂(alquilo C_{1-4}), NHC(O)(alquilo C_{1-4}), NHS(O)₂(alquilo C_{1-4}), CF₃, CHF₂, CH₂F, CH₂CF₃ u OCF₃; y R^{2a} , R^{2b} y R^7 son como se define arriba.

En otro aspecto, la presente invención proporciona un compuesto de fórmula (Id):



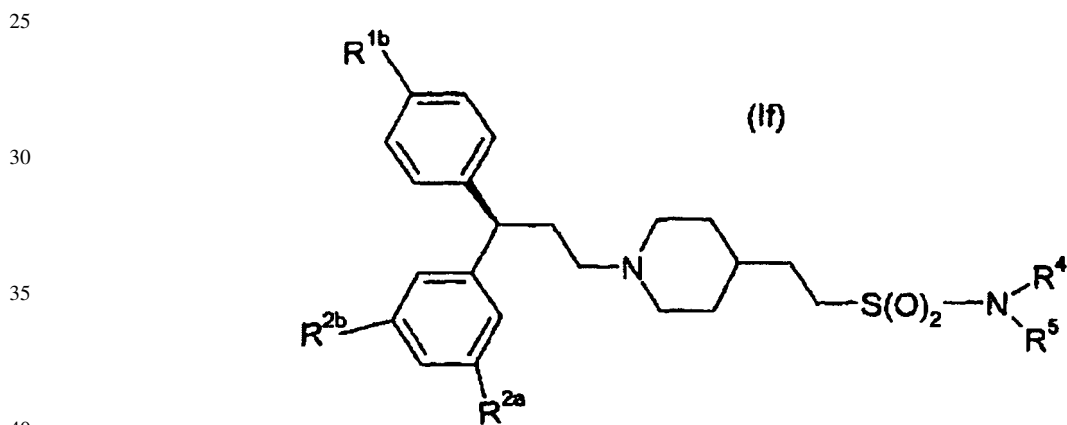
en donde R^{1b} , R^{2a} , R^{2b} y R^7 son como se define arriba.

En un aspecto adicional, la presente invención proporciona un compuesto de fórmula (Ie):



20 en donde R^{1a} , R^{2a} , R^{2b} , R^4 y R^5 son como se define arriba.

En otro aspecto adicional, la presente invención proporciona un compuesto de fórmula (If):



en donde R^{1b} , R^{2a} , R^{2b} , R^4 y R^5 son como se define arriba.

45 En otro aspecto adicional de la invención, se proporciona un compuesto de fórmula (Ia), (Ib), (Ic), (Id), (Ie) o (If) [tal como un compuesto de fórmula (Ia), (Ib), (Ic) o (Id) {por ejemplo un compuesto de fórmula (Ia), (Ib) o (Ic)}] en donde R^{2a} y R^{2b} son, independientemente, hidrógeno, halo (tal como cloro o fluoro) o CF_3 .

50 En otro aspecto adicional de la invención, se proporciona un compuesto de fórmula (I), (Ia), (Ib) o (Ic) en donde R^7 es fenilo sustituido con $S(O)_2$ (alquilo C_{1-4}) (por ejemplo $CH_3S(O)_2$), CN, NH_2 , (alquilo C_{1-4}) $S(O)_2NH$ (por ejemplo $CH_3S(O)_2NH$), (alquilo C_{1-4}) $C(O)NH$ (por ejemplo $CH_3C(O)NH$), alcoxi C_{1-4} (por ejemplo CH_3O), (alquilo C_{1-4}) $S(O)_2O$ (por ejemplo $CH_3S(O)_2O$) o tetrazolilo sustituido con alquilo C_{1-4} (por ejemplo 1-metiltetrazol-5-ilo o 2-metiltetrazol-5-ilo).

55 En otro aspecto de la invención se proporciona un compuesto de fórmula (I), (Ia), (Ib) o (Ic) en donde R^7 es alquilo C_{1-4} (tal como metilo), di(alquilo C_{1-4})amino (tal como dimetilamino) o fenilo (estando el fenilo sustituido opcionalmente con: halógeno (tal como cloro o fluoro), nitro, ciano, alquilo C_{1-4} (tal como metilo), $S(O)_2$ (alquilo C_{1-4}) (por ejemplo $CH_3S(O)_2$), (alquilo C_{1-4}) $S(O)_2NH$ (por ejemplo $CH_3S(O)_2NH$) o (haloalquilo C_{1-4}) $S(O)_2NH$ (por ejemplo $CF_3S(O)_2NH$)).

60 En un aspecto adicional de la invención se proporciona un compuesto de fórmula (I), (Ia), (Ib), (Ic) o (Id) en donde R^7 es alquilo C_{1-4} (tal como metilo), heteroarilo (tal como tienilo o piridilo) sustituido opcionalmente con heteroarilo (tal como piridilo), di(alquilo C_{1-4})amino (tal como dimetilamino) o fenilo {estando el fenilo sustituido opcionalmente con: halógeno (tal como cloro o fluoro), nitro, ciano, amino, fenoxi, alquilo C_{1-4} (tal como etilo), CF_3 , alcoxi C_{1-4} (tal como metoxi), $S(O)_2$ (alquilo C_{1-4}) (por ejemplo $CH_3S(O)_2$), (alquilo C_{1-4}) $S(O)_2NH$ (por ejemplo $CH_3S(O)_2NH$), (haloalquilo C_{1-4}) $S(O)_2NH$ (por ejemplo $CF_3S(O)_2NH$), tetrazolilo o (alquilo C_{1-4}) $C(O)NH$ (por ejemplo $CH_3C(O)NH$ o $(CH_3)_2CHC(O)NH$)}.
65

ES 2 285 485 T3

En otro aspecto adicional de la invención se proporciona un compuesto de fórmula (I), (Ie) o (If), en donde R^4 es alquilo C_{1-4} (sustituido opcionalmente con hidroxilo o alcoxi C_{1-4}) o cicloalquilo C_{3-6} ; y R^5 es hidrógeno o alquilo C_{1-4} .

5 En un aspecto adicional de la invención se proporciona un compuesto de fórmula (Ia) o (Ie) en donde R^{1a} es $S(O)_2$ (alquilo C_{1-4}).

En otro aspecto adicional de la invención se proporciona un compuesto de fórmula (Ic), (Id) o (If) en donde R^{1b} es $S(O)_2$ (alquilo C_{1-4}).

10 En otro aspecto, la presente invención proporciona un compuesto de fórmula (I) en donde n es 1 ó 2; A está ausente; R^1 es fenilo {sustituido opcionalmente con $S(O)_2$ (alquilo C_{1-4}) (por ejemplo $CH_3S(O)_2$)} o piperidin-4-ilo {sustituido opcionalmente, por ejemplo en la posición 1, con $S(O)_2$ (alquilo C_{1-4}) (por ejemplo $CH_3S(O)_2$)}; R^2 es fenilo sustituido opcionalmente con halógeno (por ejemplo fluoro, tal como 3-fluoro o 3,5-difluoro); R^3 es hidrógeno; X es $NHS(O)_2R^7$; y R^7 es alquilo C_{1-4} (por ejemplo metilo), di(alquilo C_{1-4})amino (por ejemplo dimetilamino),
15 fenilo {sustituido opcionalmente con: halógeno (tal como cloro o fluoro), nitro, ciano, amino, alquilo C_{1-4} (tal como metilo), haloalquilo C_{1-4} (por ejemplo CF_3), alcoxi C_{1-4} (tal como metoxi), fenoxi, $S(O)_2$ (alquilo C_{1-4}) (por ejemplo $CH_3S(O)_2$), (alquilo C_{1-4}) $S(O)_2NH$ (por ejemplo $CH_3S(O)_2NH$, $(CH_3)_2CHS(O)_2NH$ o $(CH_3)_3CS(O)_2NH$), (haloalquilo C_{1-4}) $S(O)_2NH$ (por ejemplo $CF_3S(O)_2NH$), (alquilo C_{1-4}) $C(O)NH$ (por ejemplo $CH_3C(O)NH$) o tetrazolilo}, tienilo {sustituido opcionalmente con piridinilo} o piridinilo.

20 Los compuestos enumerados en las Tablas I, II, III, IV, y V ilustran la invención.

25 (Tabla pasa a página siguiente)

30

35

40

45

50

55

60

65

Tabla I

La Tabla I comprende compuestos de fórmula (Ia)

(Ia)

Compuesto No.	R ^{1a}	R ^{2a}	R ^{2b}	Y	R ⁷	MS(MH ⁺)
1	S(O) ₂ CH ₃	F	F	CH	4-S(O) ₂ CH ₃ -fenilo	648
2	S(O) ₂ CH ₃	F	F	CH	4-nitrofenilo	615
3	S(O) ₂ CH ₃	F	F	CH	4-aminofenilo	585
4	S(O) ₂ CH ₃	F	F	CH	4-acetamidofenilo	627
5	S(O) ₂ CH ₃	F	F	CH	4-metanosulfonilaminofenilo	663
6	S(O) ₂ CH ₃	F	F	CH	4-metoxifenilo	600
7	S(O) ₂ CH ₃	F	F	CH	3,4-dimetoxifenilo	630
8	S(O) ₂ CH ₃	F	F	CH	4-fenoxifenilo	662

Tabla II

La Tabla II comprende compuestos de fórmula (Ic)

(Ic)

Compuesto No.	R ^{1b}	R ^{2a}	R ^{2b}	R ⁷	MS(MH ⁺)
1	S(O) ₂ CH ₃	F	F	4-metanosulfonilfenilo	
2	S(O) ₂ CH ₃	F	F	metilo	
3	S(O) ₂ CH ₃	F	F	dimetilamino	
4	S(O) ₂ CH ₃	F	F	4-metilfenilo	
5	S(O) ₂ CH ₃	F	F	4-nitrofenilo	
6	S(O) ₂ CH ₃	F	F	2-fluorofenilo	
7	S(O) ₂ CH ₃	F	F	3-fluorofenilo	
8	S(O) ₂ CH ₃	F	F	4-fluorofenilo	
9	S(O) ₂ CH ₃	F	F	2,4-difluorofenilo	
10	S(O) ₂ CH ₃	F	F	2-clorofenilo	
11	S(O) ₂ CH ₃	F	F	3-clorofenilo	
12	S(O) ₂ CH ₃	F	F	4-clorofenilo	
13	S(O) ₂ CH ₃	F	F	4-cianofenilo	

(Continuación)

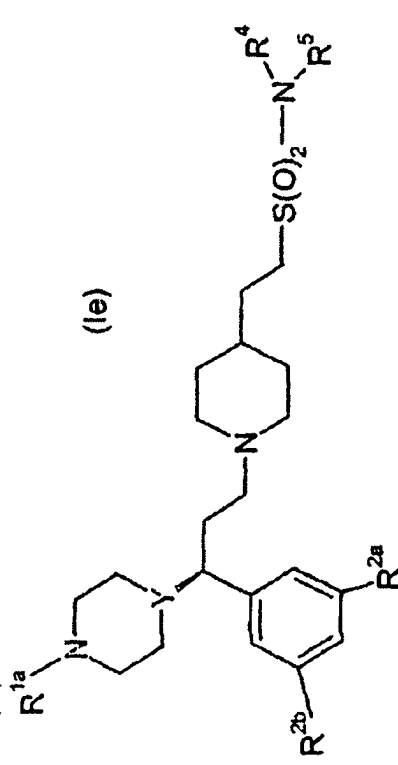
Compuesto No.	R ^{1b}	R ^{2a}	R ^{2b}	R ⁷	MS(MH ⁺)
14	S(O) ₂ CH ₃	F	F	4-aminofenilo	
15	S(O) ₂ CH ₃	F	F	4-metanosulfonilaminofenilo	
16	S(O) ₂ CH ₃	F	F	4-trifluorometilsulfonilaminofenilo	
17	S(O) ₂ CH ₃	F	F	3-cianofenilo	588
18	S(O) ₂ CH ₃	F	F	3-(5-tetrazolil)fenilo	631
19	S(O) ₂ CH ₃	F	F	4-(5-tetrazolil)fenilo	631
20	S(O) ₂ CH ₃	F	F	2-tienilo	569
21	S(O) ₂ CH ₃	F	F	3-piridilo	564
22	S(O) ₂ CH ₃	F	F	4-acetamidofenilo	620
23	S(O) ₂ CH ₃	F	F	4-amino-3-clorofenilo	612
24	S(O) ₂ CH ₃	F	F	5-(2-piridil)-tien-2-ilo	64,6
25	S(O) ₂ CH ₃	F	F	4-nitro-2-metoxifenilo	638
26	S(O) ₂ CH ₃	F	F	4-amino-2-metoxifenilo	608
27	S(O) ₂ CH ₃	F	F	2-metoxi-4-metanosulfonilfenilo	686
28	S(O) ₂ CH ₃	F	F	2-metoxi-4-acetamidofenilo	652
29	S(O) ₂ CH ₃	F	F	2-metoxi-4-isopropilamidofenilo	678
30	S(O) ₂ CH ₃	F	F	2-metoxi-4-terc-butilamidofenilo	692
31	S(O) ₂ CH ₃	F	F	3,4-difluorofenilo	599
32	S(O) ₂ CH ₃	F	F	4-amino-3-trifluorometilfenilo	646
33	S(O) ₂ CH ₃	F	F	4-isopropilamido-3-trifluorometilfenilo	716

Tabla III

La tabla III comprende compuestos de fórmula (Id)					
<div><p>(Id)</p></div>					
Compuesto No.	R ^{1b}	R ^{2a}	R ^{2b}	R ⁷	MS(MH ⁺)
1	S(O) ₂ CH ₃	F	F	metilo	515
2	S(O) ₂ CH ₃	F	F	4-metanosulfonilfenilo	655
3	S(O) ₂ CH ₃	F	F	4-nitrofenilo	622
4	S(O) ₂ CH ₃	F	F	4-aminofenilo	592
5	S(O) ₂ CH ₃	F	F	4-metanosulfonilaminofenilo	670

Tabla IV

La tabla IV comprende compuestos de fórmula (Ie)

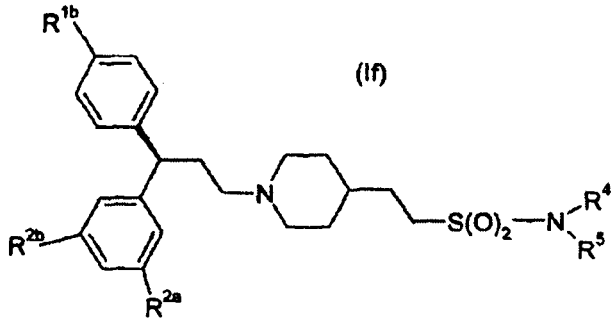


(Ie)

Compuesto No.	R ^{1a}	R ^{2a}	R ^{2b}	Y	R ⁴	R ⁵	MS(MH ⁺)
1	S(O) ₂ CH ₃	F	F	CH	(CH ₂) ₂ OH	H	
2	S(O) ₂ CH ₃	F	F	CH	(CH ₂) ₂ OCH ₃	H	566

TABLA V

La Tabla V comprende compuestos de fórmula (If)

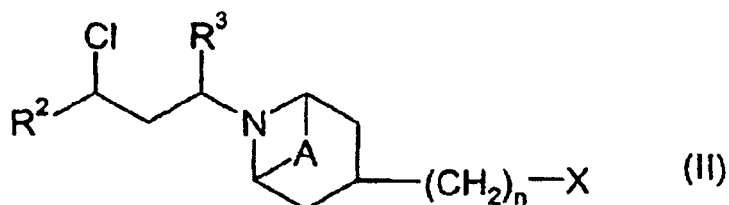


Compuesto No.	R ^{1b}	R ^{2a}	R ^{2b}	R ⁴	R ⁵	MS(MH ⁺)
1	S(O) ₂ CH ₃	F	F	(CH ₂) ₂ OH	H	
2	S(O) ₂ CH ₃	F	F	ciclopropilo	H	541
3	S(O) ₂ CH ₃	F	F	CH ₃	CH ₃	529
4	S(O) ₂ CH ₃	F	F	ciclopentilo	H	569
5	S(O) ₂ CH ₃	F	F	2-metoxietilo	H	559
6	S(O) ₂ CH ₃	F	F	CH ₃ CH ₂	CH ₃ CH ₂	557

En otro aspecto adicional, la invención proporciona cada uno de los compuestos individuales enumerados en las tablas anteriores.

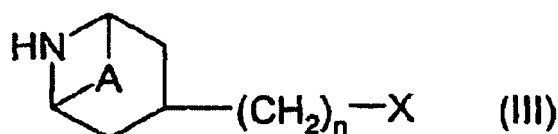
Los compuestos de fórmula (I), (Ia), (Ib), (Ic), (Id), (Ie) y (If) son todos ellos compuestos de la invención y pueden prepararse como se indica a continuación.

Un compuesto de la invención en el que R¹ es un heterociclo opcionalmente sustituido enlazado a N puede prepararse por reacción de un compuesto de fórmula (II):

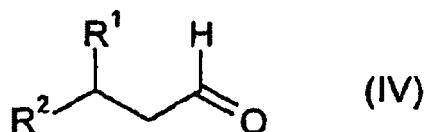


en donde R², R³, n, A y X son como se define arriba, con un compuesto R¹H (en donde el H se encuentra en un átomo de nitrógeno del anillo heterocíclico) en donde R¹ es como se define arriba, en presencia de una base adecuada (por ejemplo una tri(alquilo C₁₋₆)amina tal como trietil-amina o base de Hunig), en un disolvente adecuado (tal como un disolvente clorado, por ejemplo diclorometano) y, por ejemplo, a la temperatura ambiente (por ejemplo 10-30°C), aproximadamente en presencia de yoduro de sodio.

Un compuesto de la invención, en el cual R³ es hidrógeno, se puede preparar por acoplamiento de un compuesto de fórmula (III):

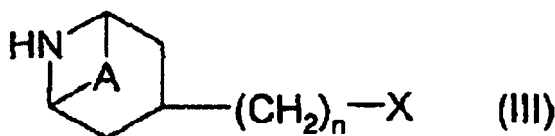


en donde n, A y X son como se ha definido arriba, con un compuesto de fórmula (IV):

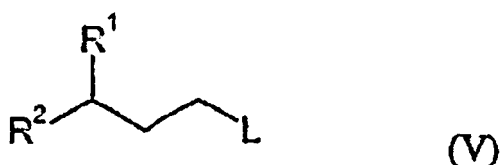


en donde R^1 y R^2 son como se define arriba, en presencia de $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$ (en donde Ac es $\text{C}(\text{O})\text{CH}_3$) en un disolvente adecuado (tal como un disolvente clorado), por ejemplo diclorometano) a la temperatura ambiente (por ejemplo 10-30°C).

Un compuesto de la invención, en el cual R^3 es hidrógeno, se puede preparar por acoplamiento de un compuesto de fórmula (III):



en donde n, A y X son como se define arriba, con un compuesto de fórmula (V):



en donde R^1 y R^2 son como se define arriba y L es un grupo lábil tal como halógeno, tosilato, mesilato, o triflato, en presencia de una base, tal como carbonato de potasio, en un disolvente adecuado (como dioxano, acetonitrilo o isopropanol) a una temperatura de 60°C hasta el punto de ebullición del disolvente.

Alternativamente, los compuestos de la invención se pueden preparar de acuerdo con los Esquemas 1-7 (más adelante).

Alternativamente, los compuestos de la invención se pueden preparar utilizando o adaptando métodos descritos en WO01/87839, EP-A1-1013276; WO00/08013, WO99/38514, WO99/04794, WO00/76511, WO00/76512, WO00/76513, WO00/76514, WO00/76972 o US 2002/0094989.

Los materiales de partida para estos procesos, o bien están disponibles comercialmente, o se pueden preparar por métodos de la bibliografía, adaptación de los métodos de la bibliografía o siguiendo o adaptando métodos descritos en esta memoria.

En otro aspecto adicional, la invención proporciona procesos para preparar los compuestos de fórmula (I), (Ia), (Ib), (Ic), (Id), (Ie) y (If). Muchos de los compuestos intermedios en los procesos son nuevos y éstos se proporcionan como características adicionales de la invención.

Los compuestos de la invención tienen actividad como productos farmacéuticos, en particular como moduladores (tales como agonistas, agonistas parciales, agonistas inversos o antagonistas) de la actividad de los receptores de quimioquinas (tales como CCR5), y pueden utilizarse en el tratamiento de enfermedades autoinmunes, inflamatorias, proliferativas o hiperproliferativas, o enfermedades mediadas inmunológicamente (con inclusión del rechazo de órganos o tejidos trasplantados y el Síndrome de Inmunodeficiencia Adquirida (SIDA)).

Los compuestos de la presente invención son valiosos también en la inhibición de la entrada de virus (tales como el Virus de la Inmunodeficiencia Humana (HIV)) en células diana y, por esta razón, son valiosos en la prevención de la infección por virus (tales como HIV), en el tratamiento de infecciones por virus (tales como HIV) y la prevención y/o el tratamiento del Síndrome de Inmunodeficiencia Adquirida (SIDA).

De acuerdo con una característica adicional de la invención, se proporciona un compuesto de la fórmula (I), (Ia), (Ib), (Ic), (Id), (Ie) o (If) (tal como un compuesto de fórmula (I), (Ia), (Ib) o (Ic)), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo o un solvato del mismo, para uso en un método de tratamiento de un animal de sangre caliente (tal como el hombre) por terapia (con inclusión de profilaxis).

De acuerdo con una característica adicional de la presente invención, se proporciona un método para modular la actividad de los receptores de quimioquinas (tal como la actividad del receptor CCR5) en un animal de sangre caliente, tal como el hombre, que se encuentra en necesidad de dicho tratamiento, que comprende administrar a dicho animal una cantidad eficaz de un compuesto de la presente invención, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, o un solvato del mismo.

La presente invención proporciona también el uso de un compuesto de la fórmula (I), (Ia), (Ib), (Ic), (Id), (Ie) o (If) (tal como un compuesto de fórmula (I), (Ia), (Ib) o (Ic)), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo o un solvato del mismo, como medicamento, tal como un medicamento para el tratamiento del rechazo de trasplantes, enfermedad respiratoria, psoriasis o artritis reumatoide (tal como artritis reumatoide). [La enfermedad respiratoria es, por ejemplo, COPD, asma (tal como asma bronquial, alérgica, intrínseca o extrínseca o producida por el polvo, particularmente asma crónica o inveterada (por ejemplo asma tardía o hiper-sensibilidad de las vías aéreas)) o rinitis {rinitis aguda, alérgica, atrófica o rinitis crónica con inclusión de rinitis caseosa, rinitis hipertrófica, rinitis purulenta, rinitis seca o rinitis medicamentosa; rinitis membranosa con inclusión de rinitis cruposa, fibrinosa o pseudomembranosa, o rinitis escrofulosa; rinitis estacional, con inclusión de rinitis nerviosa (fiebre del heno) o rinitis vasomotora}; y particularmente es asma o rinitis].

En otro aspecto, la presente invención proporciona el uso de un compuesto de la fórmula (I), (Ia), (Ib), (Ic), (Id), (Ie) o (If) (tal como un compuesto de fórmula (I), (Ia), (Ib) o (Ic)), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo o un solvato del mismo, en la fabricación de un medicamento para uso en terapia (por ejemplo modulación de la actividad receptora de quimioquinas (tal como actividad receptora de CCR5 (tal como artritis reumatoide)) en un animal de sangre caliente, tal como un humano.

La invención proporciona también un compuesto de la fórmula (I), (Ia), (Ib), (Ic), (Id), (Ie) o (If) (tal como un compuesto de fórmula (I), (Ia), (Ib) o (Ic)), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo o un solvato del mismo, para uso como medicamento, tal como un medicamento para el tratamiento de la artritis reumatoide.

En otro aspecto, la presente invención proporciona el uso de un compuesto de la fórmula (I), (Ia), (Ib), (Ic), (Id), (Ie) o (If) (tal como un compuesto de fórmula (I), (Ia), (Ib) o (Ic)), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo o un solvato del mismo, en la fabricación de un medicamento para uso en terapia (por ejemplo modulación de la actividad de los receptores de quimioquinas (tal como la actividad del receptor CCR5 (tal como artritis reumatoide)) en un animal de sangre caliente, tal como un humano).

La invención proporciona adicionalmente el uso de un compuesto de fórmula (I), (Ia), (Ib), (Ic), (Id), (Ie) o (If) (tal como un compuesto de fórmula (I), (Ia), (Ib) o (Ic)), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la fabricación de un medicamento para uso en el tratamiento de:

- (1) (el tracto respiratorio) enfermedades obstructivas de las vías aéreas que incluyen: enfermedad pulmonar obstructiva crónica (COPD) (tal como COPD irreversible); asma {tal como asma bronquial, alérgica, intrínseca, extrínseca o causada por el polvo, particularmente asma crónica o inveterada (por ejemplo asma tardía o hiper-sensibilidad de las vías aéreas)}; bronquitis {tal como bronquitis eosinofílica}; rinitis aguda, alérgica, atrófica o rinitis crónica con inclusión de rinitis caseosa, rinitis hipertrófica, rinitis purulenta, rinitis seca o rinitis medicamentosa; rinitis membranosa con inclusión de rinitis cruposa, fibrinosa o pseudomembranosa, o rinitis escrofulosa; rinitis estacional, con inclusión de rinitis nerviosa (fiebre del heno) o rinitis vasomotora; sarcoidosis; pulmón de granjero y enfermedades afines; poliposis nasal; pulmón fibroideo o neumonía intersticial idiopática;
- (2) (huesos y articulaciones) artritis, con inclusión de espondiloartropatías reumáticas, infecciosas, autoinmunes, seronegativas (tales como espondilitis anquilosante, artritis psoriásica o enfermedad de Reiter), enfermedad de Behçet, síndrome de Sjögren o esclerosis sistémica;
- (3) (piel y ojos) psoriasis, dermatitis atópica, dermatitis por contacto u otras dermatitis eccematosas, dermatitis seborreica, liquen plano, pénfigo, pénfigo buloso, epidermolisis bulosa, urticaria, angiodermas, eritemas por vasculitis, eosinofilias cutáneas, uveítis, alopecia areata o conjuntivitis primaveral;
- (4) (tracto gastrointestinal) enfermedad celiaca, proctitis, gastroenteritis eosinofílica, mastocitosis, enfermedad de Crohn, colitis ulcerosa, enfermedad de colon irritable o alérgicas relacionadas con los alimentos que tienen efectos lejos del intestino (por ejemplo migraña, rinitis o eccema);
- (5) (rechazo de aloinjertos) agudo y crónico después de, por ejemplo, trasplante de riñón, corazón, hígado, pulmón, médula ósea, piel o córnea; o enfermedad de rechazo inverso; y/o
- (6) (otros tejidos o enfermedades) enfermedad de Alzheimer, esclerosis múltiple, aterosclerosis, Síndrome de Inmunodeficiencia Adquirida (SIDA), trastornos de lupus (tales como lupus eritematoso o lupus sistémico), tiroiditis eritematosa de Hashimoto, miastenia grave, diabetes tipo I, síndrome nefrótico, ascitis por eosinofilia, síndrome de hiper IgE, lepra (tal como lepra lepromatosa), enfermedad periodontal, síndrome de Sezary, púrpura trombocitopénica idiopática o trastornos del ciclo menstrual;

en un animal de sangre caliente, tal como un humano.

La presente invención proporciona adicionalmente un método de tratamiento de un estado de enfermedad mediado por quimioquinas (tal como un estado de enfermedad mediado por CCR5) en un animal de sangre caliente, tal como el hombre, que comprende administrar a un mamífero que se encuentra en necesidad de dicho tratamiento una cantidad eficaz de un compuesto de fórmula (I), (Ia), (Ib), (Ic), (Id), (Ie) o (If) (tal como un compuesto de fórmula (I), (Ia), (Ib) o (Ic)), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo o un solvato del mismo.

A fin de utilizar un compuesto de la invención, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo o solvato del mismo, para el tratamiento terapéutico de un animal de sangre caliente, tal como un humano, en particular la modulación de la actividad de un receptor de quimioquinas (por ejemplo el receptor CCR5), dicho ingrediente se formula normalmente de acuerdo con la práctica farmacéutica estándar como una composición farmacéutica.

Por consiguiente, en otro aspecto la presente invención proporciona una composición farmacéutica que comprende un compuesto de la fórmula (I), (Ia), (Ib), (Ic), (Id), (Ie) o (If) (tal como un compuesto de fórmula (I), (Ia), (Ib) o (Ic)), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo o un solvato del mismo (ingrediente activo), y un adyuvante, diluyente o vehículo farmacéuticamente aceptable. En un aspecto adicional, la presente invención proporciona un proceso para la preparación de dicha composición, que comprende mezclar el ingrediente activo con un adyuvante, diluyente o vehículo farmacéuticamente aceptable. Dependiendo del modo de administración, la composición farmacéutica comprenderá, por ejemplo, desde 0,05 a 99% p (porcentaje en peso), tal como desde 0,05 a 80% p, por ejemplo desde 0,10 a 70% p, tal como desde 0,10 a 50% p, de ingrediente activo, expresándose todos los porcentajes en peso sobre la base de la composición total.

Las composiciones farmacéuticas de esta invención se pueden administrar de manera estándar para la condición de enfermedad que se desea tratar, por ejemplo por administración tópica (tal como al pulmón y/o las vías aéreas o a la piel), oral, rectal o parenteral. Para estos propósitos, los compuestos de esta invención pueden formularse por medios conocidos en la técnica en la forma de, por ejemplo aerosoles, formulaciones de polvo seco, tabletas, cápsulas, jarabes, polvos, gránulos, soluciones o suspensiones acuosas o aceitosas, emulsiones (lipídicas), polvos dispersables, supositorios, ungüentos, cremas, gotas y soluciones o suspensiones inyectables estériles acuosas o aceitosas.

Una composición farmacéutica adecuada de esta invención es una que es adecuada para administración oral en forma de dosificación unitaria, por ejemplo una tableta o cápsula que contiene entre 0,1 mg y 1 g de ingrediente activo.

En otro aspecto, una composición farmacéutica de la invención es una adecuada para inyección intravenosa, subcutánea o intramuscular.

Cada paciente puede recibir, por ejemplo, una dosis intravenosa, subcutánea o intramuscular de 0,01 mgkg⁻¹ a 100 mgkg⁻¹ del compuesto, por ejemplo en el intervalo de 0,1 mgkg⁻¹ a 20 mgkg⁻¹ de esta invención, administrándose la composición 1 a 4 veces al día. La dosis intravenosa, subcutánea e intramuscular puede administrarse por medio de una inyección de tipo bolus. Alternativamente, la dosis intravenosa puede administrarse por infusión continua a lo largo de un periodo de tiempo. Alternativamente, cada paciente recibirá una dosis diaria oral que es aproximadamente equivalente a la dosis diaria parenteral, administrándose la composición 1 a 4 veces al día.

Lo que sigue ilustra formas de dosificación farmacéutica representativas que contienen el compuesto de fórmula (I), (Ia), (Ib), (Ic), (Id), (Ie) o (If) (tal como un compuesto de fórmula (I), (Ia), (Ib) o (Ic)), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo o un solvato del mismo (en lo sucesivo Compuesto X), para uso terapéutico o profiláctico en humanos:

(a)

<u>Tableta I</u>	<u>mg/tableta</u>
Compuesto X	100
Lactosa Ph. Eur.	179
Croscarmelosa sódica	12,0
Polivinilpirrolidona	6
Estearato de magnesio	3,0

(b)

<u>Tableta II</u>	<u>mg/tableta</u>
Compuesto X	50
Lactosa Ph. Eur.	229
Croscarmelosa sódica	12,0
Polivinilpirrolidona	6
Estearato de magnesio	3,0

(c)

<u>Tableta III</u>	<u>mg/tableta</u>
Compuesto X	1,0
Lactosa Ph. Eur.	92
Croscarmelosa sódica	4,0
Polivinilpirrolidona	2,0
Estearato de magnesio	1,0

(d)

<u>Cápsula</u>	<u>mg/cápsula</u>
Compuesto X	10
Lactosa Ph. Eur.	389
Croscarmelosa sódica	100
Estearato de magnesio	1,0

(e)

<u>Inyección I</u>	<u>(50 mg/ml)</u>
Compuesto X	5,0% p/v
Solución acuosa isotónica	hasta 100%

Para favorecer la formulación, pueden utilizarse tampones, co-disolventes farmacéuticamente aceptables tales como polietilen-glicol, polipropilen-glicol, glicerol o etanol, o agentes complejantes tales como hidroxipropil-β-ciclodextrina.

Las formulaciones anteriores pueden obtenerse por procedimientos convencionales bien conocidos en la técnica farmacéutica. Las tabletas (a)-(d) pueden estar provistas de recubrimiento entérico por medios convencionales, por ejemplo para proporcionar un recubrimiento de acetato-ftalato de celulosa.

La invención se refiere adicionalmente a terapias o composiciones de combinación en las cuales un compuesto de fórmula (I), (Ia), (Ib), (Ic), (Id), (Ie) o (If), o una sal, solvato, o solvato de una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, o una composición farmacéutica que comprende un compuesto de fórmula (I), (Ia), (Ib), (Ic), (Id), (Ie) o (If), o una sal, solvato o solvato de una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, se administra simultáneamente (posiblemente en la misma composición) o secuencialmente con un agente para el tratamiento de uno cualquiera de los estados de enfermedad arriba indicados.

En particular, para el tratamiento de las enfermedades inflamatorias artritis reumatoide, psoriasis, enfermedad intestinal inflamatoria, COPD, asma y rinitis alérgica, un compuesto de la invención puede combinarse con un inhibidor de TNF- α (tal como un anticuerpo monoclonal anti-TNF (tal como Remicade, CDP-870 y D.sub2. E.sub7.)), o una molécula de inmunoglobulina receptora de TNF (tal como Enbrel. reg.), un inhibidor COX-1/COX-2 no selectivo (tal como piroxicam o diclofenaco; un ácido propiónico tal como naproxeno, flubiprofeno, fenoprofeno, quetoprofeno, o ibuprofeno; un fenamato, tal como ácido mefenámico, indometacina, sulindac o apazona; una pirazolona, tal como fenilbutazona; o un salicilato, tal como aspirina), un inhibidor de COX-2 (tal como meloxicam, celecoxib, rofecoxib, valdecoxib o etoricoxib), metotrexato en dosis bajas, lefunomida; ciclesonida; hidroxicloroquina, d-penicilamina o auranofín, o oro por vía parenteral u oral.

La presente invención se refiere todavía adicionalmente a la combinación de un compuesto de la invención junto con:

- un inhibidor de la síntesis de leucotrienos, un inhibidor de la 5-lipoxigenasa (5-LO) o un antagonista de la proteína activadora de 5-lipoxigenasa (FLAP), tal como zileutón, ABT-761, fenleutón, tepoxalín, Abbott-79175, Abbott-85761, una N-(sustituida en posición 5)-tiofeno-2-alquilsulfonamida, una 2,6-di-terc-butil-fenol-hidrazona, un metoxitetrahidropirano tal como Zeneca ZD-2138, SB-210661, un compuesto de 2-cianonaftaleno sustituido por piridinilo, tal como L-739.010; un compuesto de 2-cianoquinolina tal como L-746.530; un compuesto de indol o quinolina tal como MK-591, MK-886 o BAY x 1005;
- un antagonista de receptores para un leucotrieno LTB.sub4., LTC.sub4., LTD.sub4., o LTE.sub4. seleccionado del grupo constituido por una fenotiazin-3-ona tal como L-651.392; un compuesto de amidino tal como CGS-25019c; una benzoxalamina tal como ontazolast; una bencenocarboximidamida tal como BIIL, 284/260; o un compuesto tal como zafirlukast, ablukast, montelukast, tranlukast, verlukast (MK-679), RG-12525, Ro-245913, iralukast (CGP 45715A) o BAY x 7195;
- un inhibidor de PDE4 con inclusión de un inhibidor de la isoforma PDE4D;
- un antagonista del receptor antihistamínico H.sub1. tal como cetirizina, loratadina, desloratadina, fexofenadina, astemizol, azelastina o clorfeniramina;
- un antagonista del receptor gastroprotector H.sub2.;
- un agente simpatomimético vasoconstrictor agonista de los adrenoceptores α .sub1.- y α .sub2., tal como propilhexedrina, fenilefrina, fenilpropanolamina, pseudoefedrina, hidrocloreto de nafazolina, hidrocloreto de oximetazolina, hidrocloreto de tetrahidrozolina, hidrocloreto de xilometazolina o hidrocloreto de etilnorepinefrina;
- un agente anticolinérgico tal como bromuro de ipratropio, bromuro de tiotropio, bromuro de oxitropio, pirenzepina o telenzepina;
- un agonista de los adrenoceptores β .sub1. a β .sub4. tal como metaproterenol, isoproterenol, isoprenalina, albuterol, salbutamol, formoterol, salmeterol, terbutalina, orciprenalina, mesilato de bitolterol o pirbuterol, o una metil-xantina con inclusión de teofilina y aminofilina; cromoglicato de sodio; o un antagonista de receptores muscarínicos (M1, M2, y M3);
- un factor de crecimiento semejante a la insulina tipo I (IGF-1) mimético;
- un glucocorticoide inhalado con efectos secundarios sistémicos reducidos, tal como prednisona, prednisona, flunisolida, acetónido de triamcinolona, dipropionato de beclometasona, budesonida, propionato de fluticasona o furoato de mometasona;
- un inhibidor de una metaloproteasa de la matriz (MMP), tal como estromelisina, una colagenasa, o gelatinasa o agrecanasa; tal como colagenasa-1 (MMP-1), colagenasa-2 (MMP-8), colagenasa-3 (MMP-13), estromelisina-1 (MMP-3), estromelisina-2 (MMP-10), y estromelisina-3 (MMP-11) o MMP-12;
- un modulador de la función receptora de quimioquinas tal como CCR1, CCR2, CCR2a, CCR2b, CCR3, CCR4, CCR5, CCR6, CCR7, CCR8, CCR9, CCR10 y CCR11 (para la familia C-C); CXCR1, CXCR2, CXCR3, CXCR4 y CXCR5 (para la familia C-X-C) y CX₃CR1 para la familia C-X₃-C;
- un agente de osteoporosis tal como roloxifeno, droloxifeno, lasofoxifeno o fosomax;
- un agente inmunosupresor tal como FK-506, rapamicina, ciclosporina, azatioprina, o metotrexato; o,
- un agente terapéutico existente para el tratamiento de osteoartritis, por ejemplo un agente anti-inflamatorio no esteroide (en lo sucesivo NSAID's) tal como uroxicam o diclofenaco, un ácido propiónico tal como naproxeno, flubiprofeno, fenoprofeno, quetoprofeno o ibuprofeno, un fenamato tal como ácido mefenámico, indometacina, sulindac o apazona, una pirazolona tal como fenilbutazona, un salicilato tal como aspirina,

un inhibidor de COX-2 tal como celecoxib, valdecoxib, rofecoxib o etoricoxib, un analgésico o terapia intra-articular tal como un corticosteroide o un ácido hialurónico tal como hyalgan o synvisc, o un antagonista del receptor P2X7.

La presente invención se refiere además a la combinación de un compuesto de la invención junto con: (i) un inhibidor de triptasa; (ii) un antagonista factor de activación de las plaquetas (PAF); (iii) un inhibidor de la enzima convertidora de interleuquinas (ICE); (iv) un inhibidor de IMPDH; (v) un inhibidor de moléculas de adhesión que incluye un antagonista de VLA-4; (vi) una catepsina; (vii) un inhibidor de la quinasa MAP; (viii) un inhibidor de la glucosa-6-fosfato-deshidrogenasa; (ix) un antagonista del receptor de quinina-B.sub1, y -B.sub2; (x) un agente anti-gota, v.g., colchicina; (xi) un inhibidor de la xantina-oxidasa, v.g., alopurinol; (xii) un agente uricosúrico, v.g., probenecid, sulfipirazona o benzbromarona; (xiii) un secretagogo de la hormona del crecimiento; (xiv) un factor de crecimiento transformante (TGF β); (xv) un factor de crecimiento derivado de las plaquetas (PDGF); (xvi) un factor de crecimiento de los fibroblastos, v.g., factor de crecimiento fibroblástico básico (bFGF); (xvii) un factor estimulante de colonias de granulocitos-macrófagos (GM-CSF); (xviii) una crema de capsaicina; (xix) un antagonista del receptor de taquiquinina NK.sub1, y NK.sub3, seleccionado del grupo constituido por NKP-608C; SB-233412 (tal-netant); y D-4418; (xx) un inhibidor de la elastasa seleccionado del grupo constituido por UT-77 y ZD-0892; (xxi) un inhibidor de la enzima convertidora de TNF α (TACE); (xxii) un inhibidor inducido de la sintasa de óxido nítrico (iNOS) o (xxiii) una molécula homóloga al receptor quimioatrayente expresada en células TH2 (un antagonista CTRH2).

La invención se ilustrará a continuación por los ejemplos no limitantes que siguen, en los cuales, a no ser que se indique otra cosa:

(i) las temperaturas se dan en grados Celsius (°C); las operaciones se realizaron a la temperatura de la sala o del ambiente, es decir, a una temperatura comprendida en el intervalo de 18-25°C;

(ii) las soluciones orgánicas se secaron sobre sulfato de magnesio anhidro; la evaporación del disolvente se realizó utilizando un evaporador rotativo a presión reducida (600-4000 Pascales; 4,5-30 mmHg) con una temperatura de baño de hasta 60°C;

(iii) cromatografía, a no ser que se indique otra cosa, significa cromatografía súbita sobre gel de sílice; la cromatografía en capa delgada (TLC) se realizó sobre placas de gel de sílice; donde se hace referencia a una columna "Bond-Elut", esto significa una columna que contiene 10 g o 20 g de sílice de tamaño de partícula 40 micrómetros, estando contenida la sílice en un a jeringa desechable de 60 ml y soportada por un disco poroso, obtenido de Varian, Harbor City, California, EE.UU. bajo el nombre "Mega Bond Elut SI". Cuando se hace referencia a una "columna IsoluteTM SCX", esto significa una columna que contiene ácido bencenosulfónico (sin protección terminal) obtenido de International Sorbent Technology Ltd., 1st House, Duffryn Industrial Estate, Ystrad Mynach, Hengoed, Mid Glamorgan, Reino Unido. Cuando se hace referencia a la "resina de liberación de PS-*tris*-amina ArgonautTM", esto significa una resina de *tris*-(2-aminoetil)amino-poliestireno obtenida de Argonaut Technologies Inc., 887 Industrial Road, Suite G, San Carlos, California, EE.UU.);

(iv) en general, el curso de las reacciones se siguió por TLC y los tiempos de reacción se dan únicamente para ilustración;

(v) los rendimientos, cuando se dan, se presentan únicamente a fines de ilustración y no son necesariamente los que pueden obtenerse por un desarrollo diligente del proceso; las preparaciones se repitieron en caso de requerirse más material;

(vi) cuando se proporcionan, los datos de ¹H NMR se citan y se dan en la forma de valores delta para los protones de diagnóstico principales, dados en partes por millón (ppm) con relación a tetrametilsilano (TMS) como patrón interno, determinado a 300 MHz utilizando perdeuterio DMSO (CD₃SOCD₃), como disolvente, a no ser que se indique otra cosa; las constantes de acoplamiento (J) se dan en Hz;

(vii) los símbolos químicos tienen sus significados usuales; se utilizan unidades y símbolos S.I.;

(viii) las relaciones de disolvente se dan en porcentajes en volumen;

(ix) los espectros de masas (MS) se determinaron con una energía electrónica de 70 electron-voltios en el modo de ionización química (APCI) utilizando una sonda de exposición directa; en los casos indicados la ionización se efectuó por pulverización electrónica (ES); en los casos en que se dan valores para m/z, generalmente se consignan sólo los iones que indican la masa originaria, y a no ser que se indique otra cosa, el ion másico expuesto es el ion másico positivo - (M+H)⁺;

(x) la caracterización LCMS se realizó utilizando un par de bombas Gilson 306 con tomamuestras Gilson 233 XL y espectrómetro de masas Waters ZMD4000. La LC comprendía una columna C18 con simetría de agua de 4,6 x 50, con tamaño de partícula 5 micrómetros. Los eluyentes eran: A, agua, con 0,05% de ácido fórmico y B, acetonitrilo con 0,05% de ácido fórmico. El gradiente del eluyente iba desde 95% A a 95% B en 6 minutos. En los casos indicados la ionización se efectuó por electropulverización (ES); en los casos en que se dan valores para m/z, generalmente se

consignan sólo iones que indican la masa originaria, y a no ser que se indique otra cosa, el ion másico propuesto es el ion másico positivo - (M+H)⁺;

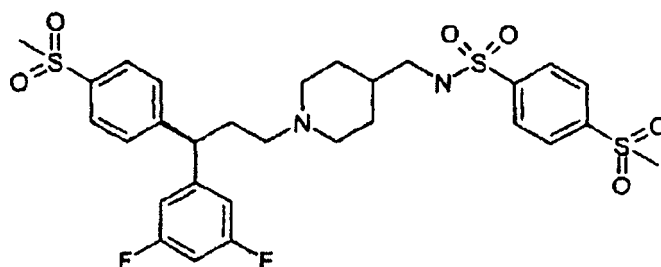
(xi) la resina PS-NCO es una resina de isocianato y está disponible de Argonaut; y,

(xii) se utilizan las abreviaturas siguientes:

THF	tetrahidrofurano
DMSO	dimetilsulfóxido
Boc	<u>terc</u> -Butoxicarbonilo
DMF	N,N-dimetilformamida
DCM	diclorometano
DIPEA	N,N-diisopropiletilamina
R-BINAP	R 2,2'-bis(difenilfosfino)-1,1-binaftilo

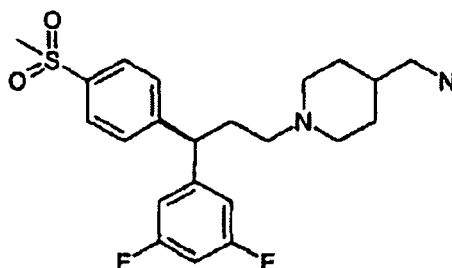
Ejemplo 1

Este ejemplo ilustra la preparación de *N*-[(1-{(3*R*)-3-(3,5-difluorofenil)-3-[4-(metilsulfonyl)fenil]propil}-piperidin-4-il)metil]-4-(metilsulfonyl)benzenosulfonamida (Compuesto 1, Tabla III)



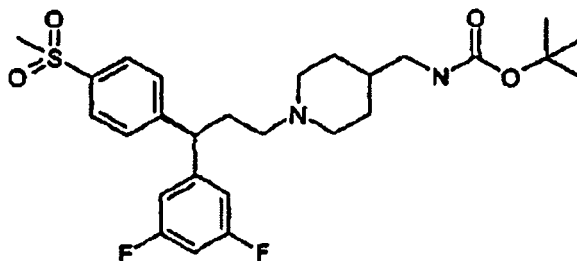
Se añadió cloruro de 4-metanosulfonylbenceno-sulfonylo (135 mg) a una solución de dihidrocloruro de *N*-[(1-{(3*R*)-3-(3,5-difluorofenil)-3-[4-(metilsulfonyl)fenil]propil}piperidin-4-il)metil]amina (250 mg) y trietilamina (162 mg) en diclorometano (10 ml), y la mezcla se agitó a 20°C durante 16 horas. La mezcla de reacción se lavó con agua (2 x 10 ml), se secó y se evaporó a sequedad. El residuo se paso a través de una columna Bond Elut, eluyendo con un gradiente de disolvente (acetato de etilo-30% metanol/acetato de etilo) para dar el compuesto del título, rendimiento 176 mg, MH⁺ 641. NMR (DMSO-d₆): 1,02 (q, 2H), 1,29 (m, 1H), 1,55 (d, 2H), 1,73 (t, 2H), 2,03-2,27 (m, 3H), 2,6-2,78 (m, 3H), 3,27 (s, 6H), 4,17 (t, 1H), 7,0 (m, 1H), 7,10 (d, 2H), 7,6 (d, 2H), 7,80 (m, 3H), 8,0 (d, 2H), 8,13 (d, 2H).

Dihidrocloruro de [(1-{(3R)-3-(3,5-difluorofenil)-3-[4-(metilsulfonyl)fenil]propil}piperidin-4-il)metil]amina



Se disolvió [(1-{(3*R*)-3-(3,5-difluorofenil)-3-[4-(metilsulfonyl)fenil]propil}piperidin-4-il)metil]carbamato de *terc*-butilo (1,6 g) en HCl 4M/dioxano (20 ml) y se dejó en reposo a la temperatura ambiente durante 2 horas. Se añadió dietil-éter (100 ml) y el sólido obtenido se filtró y se secó, obteniéndose 1,4 g. NMR (DMSO-d₆): 1,58 (m, 1H), 1,70-2,12 (m, 2H), 2,56-2,75 (m, 4H), 2,76-2,96 (m, 4H), 3,17 (s, 3H), 3,5 (d), 3,85 (bs, 6H), 4,28 (t, 1H), 7,06 (t, 1H), 7,19 (d, 2H), 7,65 (d, 2H), 7,86 (d, 2H), 8,08 (bs, 2H).

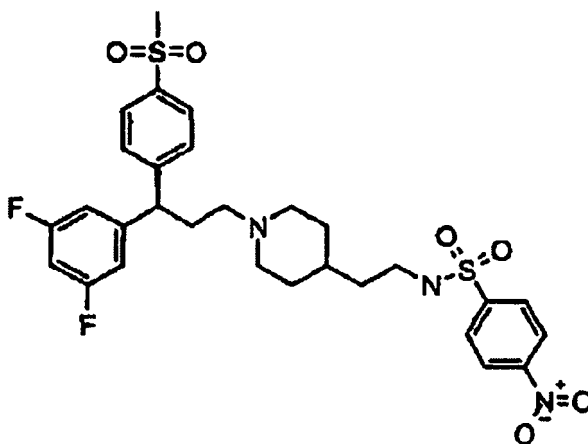
[(1-{(3R)-3-(3,5-Difluorofenil)-3-[4-(metilsulfonyl)-fenil]propil}piperidin-4-il)metil]carbamato de terc-butilo



Se añadió (piperidin-4-ilmetil)carbamato de *terc*-butilo (680 mg) [disponible comercialmente] a una solución de (3R)-3-(3,5-difluorofenil)-3-(4-metanosulfonyl-fenil)-propionaldehído (1 g en 30 ml de diclorometano preparado de acuerdo con el Método C) y triacetoxiborohidruro de sodio (671 mg) en diclorometano (20 ml) y la mezcla se agitó a la temperatura ambiente durante 3 horas después de lo cual se lavó con NaOH 2N (2 x 50 ml), se secó y se evaporó a sequedad. El residuo se pasó a través de una columna Bond Elut eluyendo con un gradiente de disolvente (acetato de etilo-20% metanol/acetato de etilo) para dar el compuesto del título, rendimiento 1,6 g, MH^+ 523. NMR (DMSO-d₆): 1,35 (s, 9H), 1,52 (d, 2H), 1,73 (d, 2H), 2,05-2,25 (m, 4H), 2,68-2,80 (m, 4H), 3,27 (s, 1H), 4,17 (t, 1H), 6,74 (m, 1H), 7,0 (t, 1H), 7,11 (d, 2H), 7,62 (d, 2H), 7,81 (d, 2H).

Ejemplo 2

Este ejemplo ilustra la preparación de N-[2-(1-{(3R)-3-(3,5-difluorofenil)-3-[4-(metilsulfonyl)fenil]-propil}piperidin-4-il)etil]-4-nitrobenzenosulfonamida (compuesto 3 de la Tabla III):

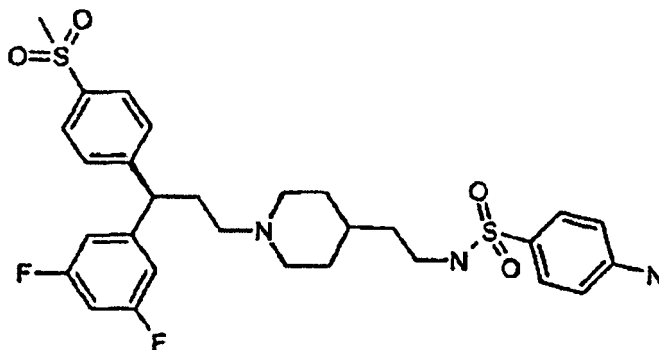


Se añadió cloruro de 4-nitrobenzenosulfonilo (0,6 g) a una solución de [2-1-{(3R)-3-(3,5-difluorofenil)-3-[4-(metilsulfonyl)fenil]propil}piperidin-4-il)etil]amina (1,2 g) (Método F) y piridina (210 mg) en diclorometano (50 ml) y la mezcla se agitó durante 2 horas, se lavó con agua (2 x 25 ml) y se secó. El residuo obtenido por la eliminación del disolvente se purificó por cromatografía sobre sílice eluyendo con un gradiente de disolvente acetato de etilo:10% metanol/acetato de etilo para dar el compuesto del título, rendimiento 1,6 g, MH^+ 622, NMR (CDCl₃): 1,1-1,9 (m, 3H), 2,8 (m, 2H), 3,03 (m, 5H), 4,1 (m, 1H), 4,6 (br, 1H), 6,6-6,8 (m, 3H), 7,4 (d, 2H), 7,9 (d, 2H), 8,05 (d, 2H), 8,35 (d, 2H).

Siguiendo este método, pero utilizando [(1-{(3R)-3-(3,5-difluorofenil)-3-[4-(metilsulfonyl)fenil]propil}-piperidin-4-il)metil]amina como material de partida, se obtiene N-[(1-{(3R)-3-(3,5-difluorofenil)-3-[4-(metilsulfonyl)fenil]propil}piperidin-4-il)metil]-4-nitrobenzeno-sulfonamida (Compuesto 5, Tabla II), MH^+ 608, NMR (CDCl₃): 1,1-1,9 (m, 11H), 2,8 (m, 2H), 2,9 (m, 2H), 3,05 (s, 3H), 4,1 (t, 1H), 4,7 (m, 1H), 6,6-6,8 (m, 3H), 7,4 (d, 2H), 7,8 (d, 2H), 8,05 (d, 2H), 8,4 (d, 2H).

Ejemplo 3

Este ejemplo ilustra la preparación de 4-amino-*N*-[2-(1-((3*R*)-3-(3,5-difluorofenil)-3-[4-(metilsulfonyl)-fenil]propil)piperidin-4-il)etil]bencenosulfonamida (Compuesto 4 de la Tabla III)

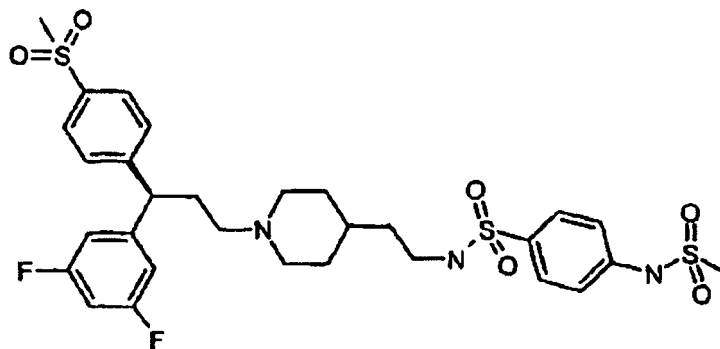


Una solución de *N*-[2-(1-((3*R*)-3-(3,5-difluorofenil)-3-[4-(metilsulfonyl)fenil]propil)piperidin-4-il)etil]-4-nitrobencenosulfonamida (1,4 g; Ejemplo 2) en una mezcla de etanol (100 ml) y THF (50 ml) que contenía 10% Pd/C (200 mg) como catalizador se hidrogenó a la presión atmosférica. El catalizador se separó por filtración y el filtrado se evaporó a sequedad para dar el compuesto del título, rendimiento 1,01 g, MH^+ 592, NMR ($CDCl_3$): 1,05-1,95 (m, 13H), 2,8 (m, 2H), 2,9 (q, 2H), 3,05 (s, 3H), 4,1 (m, 3H), 4,25 (m, 1H), 6,6-6,8 (m, 5H), 7,4 (d, 2H), 7,6 (d, 2H), 7,9 (d, 2H).

Siguiendo este método pero utilizando *N*-[(1-((3*R*)-3-(3,5-difluorofenil)-3-[4-(metilsulfonyl)fenil]propil)-piperidin-4-il)metil]-4-nitrobencenosulfonamida como material de partida, se obtiene 4-amino-*N*-[(1-((3*R*)-3-(3,5-difluorofenil)-3-[4-(metilsulfonyl)fenil]propil)piperidin-4-il)metil]bencenosulfonamida (Compuesto 14 de la Tabla II), MH^+ 578.

Ejemplo 4

Este ejemplo ilustra la preparación de *N*-[2-(1-((3*R*)-3-(3,5-difluorofenil)-3-[4-(metilsulfonyl)fenil]-propil)piperidin-4-il)etil]-4-[(metilsulfonyl)amino]bencenosulfonamida (Compuesto 5 en la Tabla III).

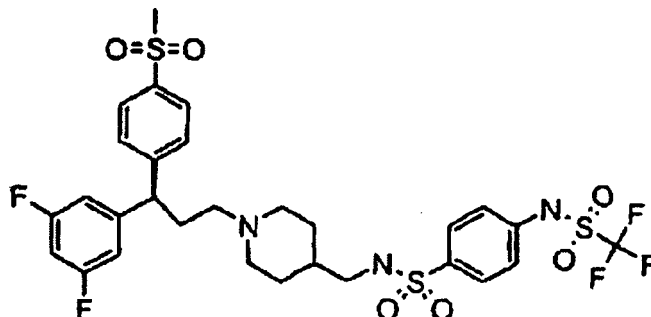


Se añadió cloruro de metanosulfonilo (77 mg) a una solución de 4-amino-*N*-[2-(1-((3*R*)-3-(3,5-difluorofenil)-3-[4-(metilsulfonyl)fenil]propil)piperidin-4-il)etil]bencenosulfonamida (0,4 g; Ejemplo 3) y trietilamina (53 mg) en diclorometano (30 ml) y la mezcla se agitó durante 16 horas transcurrido cuyo tiempo había precipitado un aceite. Se añadió bicarbonato de sodio acuoso saturado (100 ml) y la mezcla se agitó durante 20 minutos. La mezcla agua/diclorometano se decantó y el residuo se agitó con agua (25 ml) que se decantó a su vez. El residuo se disolvió en metanol (10 ml) y se vertió sobre un cartucho SCX2 de 20 g que se eluyó con metanol (5 x 20 ml) y amoniaco 1M en metanol (5 x 20 ml). Los lavados amoniaco metanólico se evaporaron a sequedad y el vidrio resultante se trituró con éter dietílico para dar el compuesto del título como un sólido, rendimiento 176 mg, MH^+ 670, NMR ($CDCl_3$): 1,1-1,9 (m, 13H), 2,75 (m, 2H), 2,95 (m, 2H), 3,05 (s, 3H), 3,1 (s, 3H), 4,1 (t, 1H), 4,6 (m, 1H), 6,6-6,8 (m, 3H), 7,3-7,5 (m, 4H), 7,8-7,9 (m, 4H).

Siguiendo este método pero utilizando 4-amino-*N*-[(1-((3*R*)-3-(3,5-diclorofenil)-3-[4-(metilsulfonyl)fenil]-propil)piperidin-4-il)metil]bencenosulfonamida como material de partida, se obtiene *N*-[(1-((3*R*)-3-(3,5-difluorofenil)-3-[4-(metilsulfonyl)fenil]propil)piperidin-4-il)metil]-4-[(metilsulfonyl)amino]bencenosulfonamida (Compuesto 15 en la Tabla II). MH^+ 656, NMR ($DMSO-d_6$): 1,3-1,9 (m, 11H), 2,6 (m, 2H), 2,8 (m, 2H), 3,1 (s, 3H), 3,15 (s, 3H), 4,2 (t, 1H), 7-7,2 (m, 3H), 7,3 (d, 2H), 7,6-7,9 (m, 6H).

Ejemplo 5

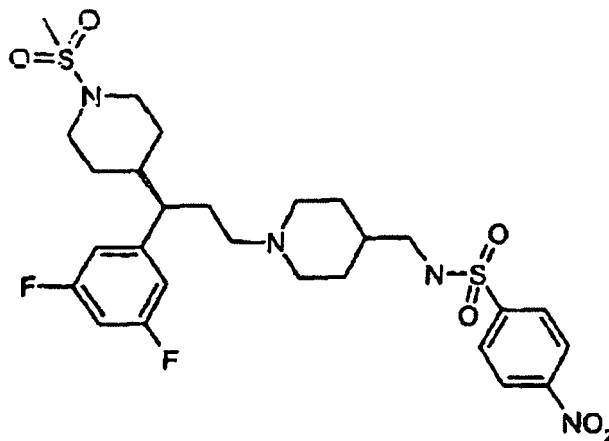
Este ejemplo ilustra la preparación de *N*-[(1-{(3*R*)-3-(3,5-difluorofenil)-3-[4-(metilsulfonyl)fenil]propil}-piperidin-4-il)metil]-4-((trifluorometil)sulfonylamino)-bencenosulfonamida (Compuesto 16 en la Tabla II):



Se añadió anhídrido trifluorometanosulfónico (97 mg) a una solución de 4-amino-*N*-[(1-{(3*R*)-3-(3,5-difluoro-fenil)-3-[4-(metilsulfonyl)fenil]propil}-piperidin-4-il)-metil]bencenosulfonamida (200 mg) en piridina (5 ml) y la mezcla se agitó durante 2 horas. Se añadió una parte alícuota adicional de anhídrido trifluorometanosulfónico y se continuó la agitación durante 16 horas. Se evaporó el disolvente y el aceite obtenido se agitó con agua (25 ml). Se separó el agua por decantación y el aceite se disolvió en metanol (20 ml), se vertió en un cartucho SCX2 de 20 g y se eluyó con metanol (6 x 20 ml) y amoníaco 1M en metanol (8 x 20 ml). Los lavados de amoníaco metanólico se evaporaron a sequedad y el residuo se agitó con diclorometano (20 ml) durante 20 minutos. El producto sólido se filtró y se secó a vacío, obteniéndose 40 mg de MH^+ 710, NMR ($DMSO-d_6$): 1,3-1,9 (m, 11H), 2,6 (m, 2H), 2,8 (m, 2H), 3,15 (s, 3H), 4,2 (t, 1H), 7-7,2 (m, 5H), 7,3 (t, 1H), 7,4 (d, 2H), 7,6 (d, 2H), 7,9 (m, 2H).

Ejemplo 6

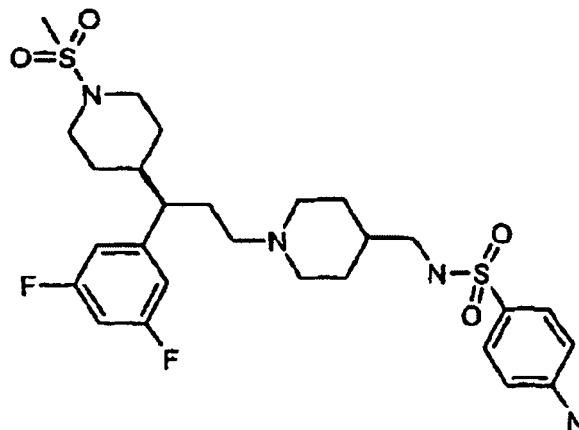
Este ejemplo ilustra la preparación de *N*-[(1-{(3*R*)-3-(3,5-difluorofenil)-3-[1-(metilsulfonyl)piperidin-4-il]propil}piperidin-4-il)metil]-4-nitrobencenosulfonamida (Compuesto 2 en la Tabla I):



Se añadió cloruro de 4-nitrobencenosulfonilo (0,61 g) a una solución agitada de [(1-{(3*R*)-3-(3,5-difluoro-fenil)-3-[1-(metilsulfonyl)piperidin-4-il]propil}piperidin-4-il)metil]amina (1,2 g; Método G) y trietilamina (282 mg) en diclorometano (75 ml) y se continuó la agitación durante 4 horas. La mezcla de reacción se lavó con agua (2 x 25 ml), se secó y se evaporó a sequedad. El residuo obtenido por eliminación del disolvente se purificó por cromatografía sobre sílice eluyendo con un gradiente de disolvente acetato de etilo:20% metanol/acetato de etilo y dio el compuesto del título, rendimiento 1,2 g, MH^+ 615, NMR ($CDCl_3$): 1,1-2,7 (m, 21H), 2,75 (s, 3H), 2,9 (t, 2H), 3,7 (m, 1H), 3,85 (m, 1H), 4,8 (m, 1H), 6,6 (m, 3H), 8,0 (d, 2H), 8,4 (d, 2H).

Ejemplo 7

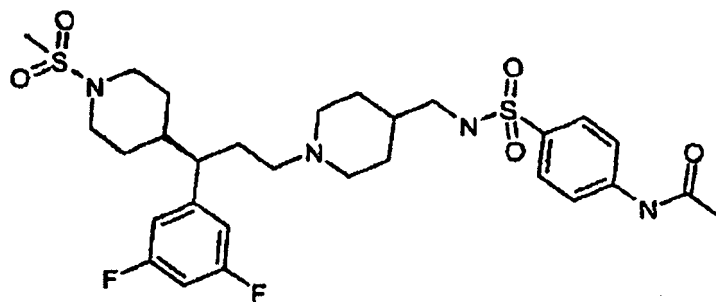
Este ejemplo ilustra la preparación de 4-amino-*N*-[(1-{(3*R*)-3-(3,5-difluorofenil)-3-[1-(metilsulfonyl)piperidin-4-il]propil}piperidin-4-il)metil]bencenosulfonamida (Compuesto 3 en la Tabla I):



Una solución de *N*-[(1-{(3*R*)-3-(3,5-difluorofenil)-3-[1-(metilsulfonyl)piperidin-4-il]propil}piperidin-4-il)-metil]-4-nitrobencenosulfonamida (1 g) (Ejemplo 5) en THF (100 ml) que contenía 20% de Pd(OH)₂/C como catalizador se hidrogenó bajo un balón lleno de hidrógeno. Se separó el catalizador por filtración y el filtrado se vertió en un cartucho SCX2 de 20 g y se eluyó con metanol (6 x 20 ml) y amoníaco 1M en metanol (6 x 20 ml). Los lavados de amoníaco metanólico reunidos se evaporaron a sequedad para dar el compuesto del título, rendimiento 1 g, MH⁺ 584, NMR (CDCl₃): 1,1-2,7 (m, 21H), 2,75 (s, 3H), 2,8 (m, 2H), 3,7 (m, 1H), 3,9 (m, 1H), 4,1 (s, 2H), 4,4 (t, 1H), 6,6 (m, 5H), 7,6 (d, 2H).

Ejemplo 8

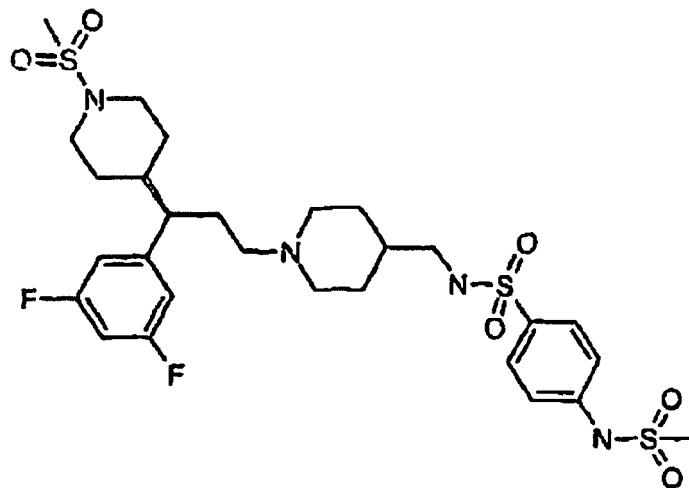
Este ejemplo ilustra la preparación de *N*-[4-({(1-{(3*R*)-3-(3,5-difluorofenil)-3-[1-(metilsulfonyl)piperidin-4-il]propil}piperidin-4-il)metil]amino)sulfonyl]-fenil]-acetamida (Compuesto 4 en la Tabla I):



Se añadió anhídrido acético (86 mg) a una solución de 4-amino-*N*-[(1-{(3*R*)-3-(3,5-difluorofenil)-3-[1-(metilsulfonyl)piperidin-4-il]propil}piperidin-4-il)metil]bencenosulfonamida (0,5 g; Ejemplo 6) y piridina (67 mg) en diclorometano (25 ml), y la mezcla se agitó durante 2 horas. Se añadió una parte alícuota adicional de anhídrido acético y se continuó agitando durante 16 horas. La mezcla de reacción se lavó con agua (25 ml), se secó y se evaporó a sequedad. El residuo así obtenido se purificó por cromatografía sobre sílice eluyendo con un gradiente de disolvente acetato de etilo:30% metanol/acetato de etilo y el producto se obtuvo como un sólido blanco de trituración con dietil-éter, rendimiento 146 mg, MH⁺ 626, NMR (CDCl₃): 1,1-2,1 (m, 17H), 2,2 (s, 3H), 2,3-2,6 (m, 3H), 2,7 (s, 3H), 2,8 (m, 2H), 3,7 (m, 1H), 3,8 (m, 1H), 6,6 (m, 3H), 7,6-7,8 (q, 4H), 7,9 (s, 1H).

Ejemplo 9

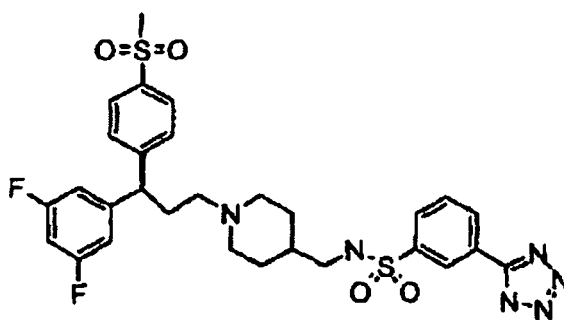
Este ejemplo ilustra la preparación de *N*-[1-[(3*R*)-3-(3,5-difluorofenil)-3-[1-(metilsulfonyl)piperidin-4-il]-propil]piperidin-4-il]metil]-4-[(metilsulfonyl)amino]-bencenosulfonamida (Compuesto 5 en la Tabla I):



Se añadió cloruro de metanosulfonylo (90 mg) a una solución de 4-amino-*N*-[1-[(3*R*)-3-(3,5-difluorofenil)-3-[1-(metilsulfonyl)piperidin-4-il]propil]piperidin-4-il]metil]bencenosulfonamida (0,5 g; Ejemplo 6) y piridina (67 mg) en diclorometano (25 ml) y la mezcla se agitó durante 2 horas. Se añadió una porción adicional de cloruro de metanosulfonylo (30 mg) y se siguió agitando durante 16 horas. Se eliminó el disolvente y el residuo se purificó por cromatografía en una columna de sílice Biotage de 40 g eluyendo con un gradiente de disolvente acetato de etilo:25% metanol/acetato de etilo para dar un aceite que solidificó por trituración con dietil-éter, rendimiento 421 mg, MH^+ 663, NMR ($CDCl_3$): 1,1-2,2 (m, 12H), 2,8 (s, 3H), 3,1 (s, 3H), 3,4 (m, 3H), 6,9-7,1 (m, 3H), 7,3 (d, 2H), 7,6 (t, 1H), 7,7 (d, 2H).

Ejemplo 10

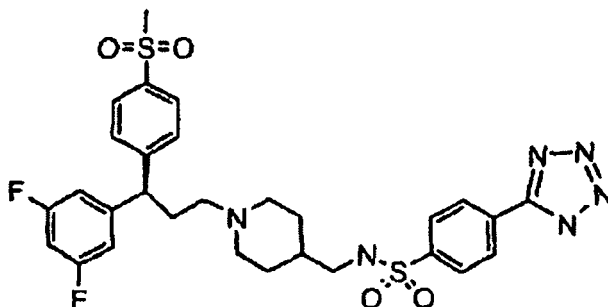
Este ejemplo ilustra la preparación de *N*-[1-[(3*R*)-3-(3,5-difluorofenil)-3-[4-(metilsulfonyl)fenil]propil]-piperidin-4-il]metil]-3-(1*H*-tetrazol-5-il)-bencenosulfonamida (Compuesto 18 en la Tabla II):



Se añadieron azida de sodio (88 mg) y cloruro de amonio (72 mg) a una solución de 3-ciano-*N*-[1-[(3*R*)-3-(3,5-difluorofenil)-3-[4-(metilsulfonyl)fenil]propil]-piperidin-4-il]metil]bencenosulfonamida (400 mg) en DMF (20 ml) y la mezcla se agitó y se calentó a 100°C durante 8 horas, se evaporó a sequedad y se diluyó con agua (25 ml). El producto sólido se secó a vacío, rendimiento 300 mg, MH^+ 631, NMR ($DMSO-d_6$): 1,1-1,9 (m, 5H), 2,7 (m, 2H), 2,9 (m, 3H), 3,1 (s, 3H), 4,2 (t, 1H), 7,0-7,2 (m, 3H), 7,6-8 (m, 7H), 8,2 (m, 1H), 8,4 (s, 1H).

Ejemplo 11

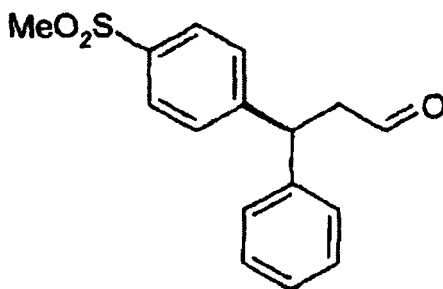
Este ejemplo describe la preparación de *N*-[(1-{(3*R*)-3-(3,5-difluorofenil)-3-[4-(metilsulfonyl)fenil]propil}-piperidin-4-il)metil]-4-(1*H*-tetrazol-5-il)-bencenosulfonamida (Compuesto 19 en la Tabla II):



Se añadieron azida de sodio (154 mg) y cloruro de amonio (127 mg) a una solución de 4-ciano-*N*-[(1-{(3*R*)-3-(3,5-difluorofenil)-3-[4-(metilsulfonyl)fenil]propil}-piperidin-4-il)metil]bencenosulfonamida (700 mg) en DMF (20 ml) y la mezcla se agitó y se calentó a 100°C durante 8 horas, se evaporó a sequedad y se diluyó con agua (25 ml). El producto sólido se secó a vacío a 60°C, rendimiento 520 mg, MH^+ 631.

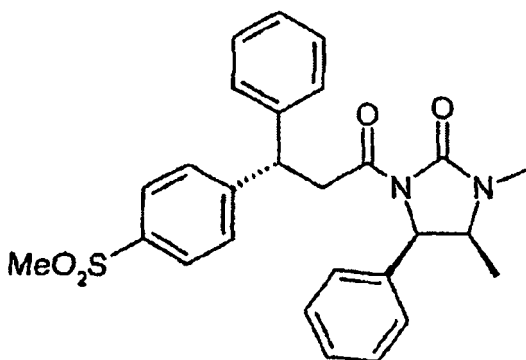
Método A

(*S*)-3-Fenil-3-(4-metanosulfonyl)fenil)propionaldehído



Paso 1

Preparación de (4*S*,5*R*)-1-[(*S*)-3-(4-metanosulfonyl)fenil]-3-fenil-propionil]-3,4-dimetil-5-fenil-imidazolidin-2-ona



A una mezcla de yoduro de cobre (I) (960 mg, 5,0 mmol) y THF (20 ml) se añadió *N,N,N',N'*-tetrametil-etilenodiamina (0,83 ml, 5,5 mmol) y la mezcla resultante se agitó a la temperatura ambiente durante 10 min, y se enfrió luego a -78°C. Se añadió bromuro de fenilmagnesio (5,0 ml, 1M en THF, 5,0 mmol) y la mezcla resultante se agitó a -78°C durante 15 min. Se añadió una solución de triflato de di-*n*-butilboro (3,0 ml, 1M en dietil-éter, 3,0 mmol) y (E)-(4*S*,5*R*)-1-(3-[4-metanosulfonyl]fenil)-acrilil-3,4-dimetil-5-fenil-imidazolidin-2-ona (paso 4 siguiente), 1,0 g, 2,51 mmol) en THF (15 ml) y la mezcla resultante se agitó mientras se dejaba calentar a la temperatura ambiente durante 18 h. La mezcla de reacción se lavó con cloruro de amonio acuoso saturado, agua y salmuera, se secó ($MgSO_4$) y se evaporó. El residuo se purificó por elución a través de una columna Bond Elut de 20 g con gradiente de isohexano a acetato de

ES 2 285 485 T3

etilo, dando el compuesto del subtítulo (1,49 g, 100%); NMR (CDCl₃): 0,78 (d, 3H), 2,82 (s, 3H), 3,00 (s, 3H), 3,78 (dd, 1H), 3,80 (m, 1H), 3,98 (dd, 1H), 4,72 (m, 1H), 5,19 (d, 1H), 6,99 (m, 2H), 7,22 (m, 8H), 7,48 (d, 2H), 7,79 (d, 2H); MS: 477 (MH⁺).

Paso 2

Preparación de (S)-3-fenil-3-(4-metanosulfonil-fenil)propan-1-ol

A una solución de (4S,5R)-1-[(S)-3-(4-metano-sulfonil-fenil)-3-fenil-propionil]-3,4-dimetil-5-fenil-imidazolidin-2-ona (846 mg, 1,78 μmol) en THF (20 ml) a 0°C se añadió hidruro de litio y aluminio (3,6 ml, 1M en THF, 3,6 mmol) y la mezcla resultante se agitó durante 15 min. La reacción se extinguió por adición de hidróxido de sodio acuoso 2M. Se separaron las fases y la fase orgánica se pre-absorbió en una columna Bond Elut y se eluyó con un gradiente de isohexano a acetato de etilo, dando el compuesto del subtítulo como un sólido blanco (285 mg, 55%); NMR (CDCl₃): 1,63 (br s, 1H), 2,33 (m, 2H), 3,00 (s, 3H), 3,59 (t, 2H), 4,28 (t, 1H), 7,23 (m, 5H), 7,43 (d, 2H), 7,82 (d, 2H).

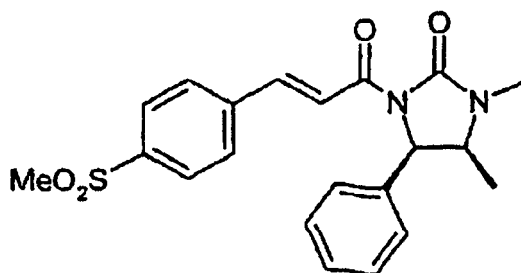
Paso 3

Preparación del compuesto del título

A una solución de (S)-3-fenil-3-(4-metanosulfonil-fenil)propan-1-ol (244 mg, 0,84 mmol) en DCM (5 ml) se añadió peryodinano Dess-Martin (392 mg, 0,92 mmol) y la mezcla resultante se agitó a la temperatura ambiente durante 1,5 h. La mezcla se lavó con hidróxido de sodio acuoso 2M (2 x 10 ml), se secó y se evaporó para dar el compuesto del título.

Paso 4

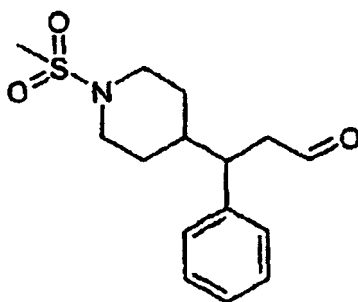
Preparación de E-(4S,5R)-1-(3-[4-metanosulfonil-fenil]acrilóil)-3,4-dimetil-5-fenil-imidazolidin-2-ona



A una solución agitada de ácido 3-(4-metanosulfonil-fenil)acrílico (7,14 g, 31,5 mmol) en DCM (10 ml) se añadió cloruro de tionilo (3 ml, 34,7 mmol) gota a gota y la mezcla resultante se agitó a la temperatura ambiente durante 18 h. Se añadió a esta solución DIPEA (5,04 ml, 28,9 mmol) gota a gota a la temperatura ambiente. Se añadió la solución resultante a una solución agitada de (4R,5S)-1,5-dimetil-4-fenil-imidazolidin-2-ona (5,0 g, 26,3 mmol) en DCM (20 ml) y DIPEA (4,58 ml, 26,9 mmol) y la mezcla resultante se agitó a la temperatura ambiente durante 4 h. La mezcla se lavó con agua y salmuera, se pre-absorbió en una columna Bond Elut y se eluyó con un gradiente de isohexano a acetato de etilo dando el compuesto del título como un sólido (7,61 g, 73%); NMR (CDCl₃): 0,84 (d, 3H), 2,89 (s, 3H), 3,04 (s, 3H), 3,98 (m, 1H), 5,42 (d, 1H), 7,20 (m, 2H), 7,32 (m, 3H), 7,69 (d, 1H), 7,74 (d, 2H), 7,93 (d, 2H), 8,31 (d, 1H); MS: 399 (MH⁺).

Método B

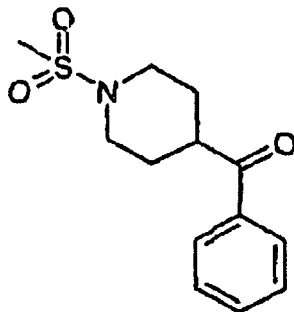
3-Fenil-3-(N-metanosulfonilpiperidin-4-il)propionaldehído



ES 2 285 485 T3

Paso 1

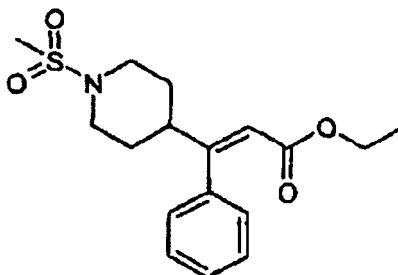
Preparación de 4-benzoil-1-metanosulfonilpiperidina



Se añadió cloruro de metanosulfonilo a una suspensión agitada de hidrócloruro de 4-benzoilpiperidina (4,51 g) y trietilamina (8,35 ml) en diclorometano (100 ml) a 0°C. La mezcla de reacción se dejó calentar a la temperatura ambiente y se agitó durante 16 horas. Se diluyó la mezcla con diclorometano (50 ml) y se lavó con solución de cloruro de amonio (2 x 25 ml) y salmuera (25 ml), se secó y se evaporó a sequedad para dar 4-benzoil-1-metanosulfonilpiperidina como un sólido blanco, rendimiento 3,98 g. NMR (CDCl₃): 1,93 (m, 4H), 2,81 (s, 3H), 2,98 (d-t, 2H), 3,40 (m, 1H), 3,77 (m, 2H), 7,43 (t, 2H), 7,57 (t, 1H), 7,89 (d, 2H).

Paso 2

Preparación de 3-fenil-3-(N-metanosulfonilpiperidin-4-il)acrilato de etilo

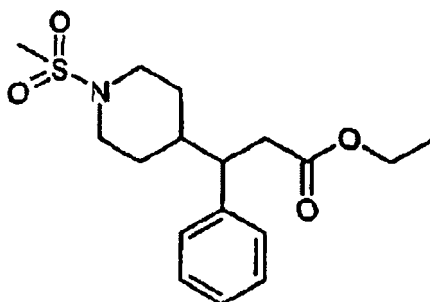


Se añadió gota a gota bis(trimetilsilil)amiduro de litio (16,3 ml de una solución 1M en THF) a una solución de fosfonoacetato de trietilo (2,93 ml) en THF a 0°C en atmósfera de argón y la mezcla se agitó durante 30 minutos. Se añadió una suspensión de 4-benzoil-1-metanosulfonilpiperidina (3,96 g) en THF (30 ml), se dejó calentar la mezcla de reacción a la temperatura ambiente y se continuó la agitación durante 24 horas. La mezcla de reacción se diluyó con diclorometano (80 ml) y agua (80 ml). Se lavó la capa orgánica con agua y los sustratos acuosos reunidos se extrajeron a su vez sucesivamente con diclorometano (50 ml). Los extractos de diclorometano reunidos se lavaron con salmuera (25 ml), se secaron y se evaporaron a sequedad. El residuo se cromatografió en una columna Biotage de 90 g eluida con un gradiente de disolvente (30-5% acetato de etilo/isohexano para dar una fracción menos polar (1,62 g) y una fracción más polar (0,53 g). Ambas fracciones (isómeros cis/trans) se reunieron y se utilizaron para el paso siguiente.

NMR menos polar (CDCl₃): 1,27 (t, 3H), 1,69 (m, 2H), 1,81 (d, 2H), 2,72 (s, 3H), 2,72 (t, 2H), 3,81 (d, 2H), 3,88 (m, 1H), 4,21 (q, 2H), 5,78 (s, 1H), 7,11 (m, 2H), 7,27 (m, 3H).

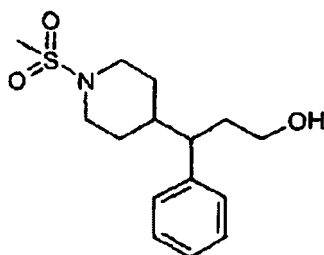
NMR más polar (CDCl₃): 1,01 (t, 3H), 1,56 (m, 2H), 1,55 (d, 2H), 2,31 (m, 1H), 2,63 (t, 2H), 2,74 (s, 3H), 3,83 (d, 2H), 3,92 (q, 3H), 5,82 (s, 1H), 7,04 (d, 2H), 7,30 (m, 3H).

Paso 3

Preparación de 3-fenil-3-(N-metanosulfonilpiperidin-4-il)propionato de etilo

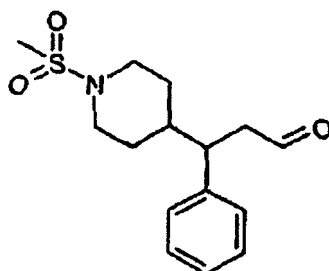
Una solución de 3-fenil-3-(N-metanosulfonil-piperidin-4-il)acrilato de etilo (2,06 g) en etanol (30 ml) se hidrogenó durante 24 horas bajo un matraz lleno de hidrógeno utilizando como catalizador hidróxido de paladio al 20%. La mezcla de reacción se filtró a través de Celita y el filtrado se evaporó a sequedad. El producto obtenido se utilizó para el paso siguiente sin purificación ulterior. MH^+ 340.

Paso 4

3-Fenil-3-(N-metanosulfonilpiperidin-4-il)propan-1-ol

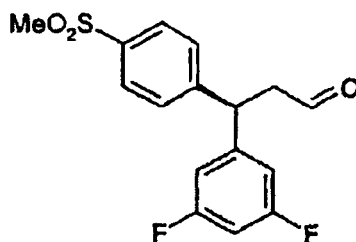
Se añadió una solución de 3-fenil-3-(N-metanosulfonilpiperidin-4-il)propionato de etilo (2 g) en THF (10 ml) a una suspensión de hidruro de litio y aluminio (232 mg) en THF (20 ml) a 0°C bajo argón durante 30 minutos. La mezcla de reacción se dejó calentar a la temperatura ambiente y se agitó durante 2 horas. Se añadió agua (10 ml) seguido por sulfato de magnesio (10 g). La mezcla de reacción se filtró y el filtrado se evaporó a sequedad para dar el producto como una espuma blanca, rendimiento 1,57 g. NMR ($CDCl_3$): 1,40 (m, 4H), 1,57 (m, 1H), 1,78 (m, 1H), 2,01 (m, 2H), 2,45 (m, 2H), 2,58 (t, 1H), 2,70 (m, 3H), 3,31 (m, 1H), 3,42 (m, 1H), 3,67 (d, 1H), 3,80 (d, 1H), 7,04 (d, 1H), 7,19 (t, 1H), 7,29 (q, 2H).

Paso 5

Preparación del compuesto del título

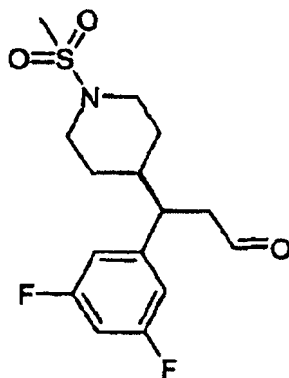
Se añadió peryodinano Dess-Martin (739 mg) a una solución agitada de 3-fenil-3-(N-metanosulfonilpiperidin-4-il)propan-1-ol (454 mg) en diclorometano (8 ml) y se continuó la agitación durante 2 horas. La mezcla de reacción se diluyó con diclorometano (100 ml) y se lavó con hidróxido de sodio 2M (2 x 50 ml), salmuera (50 ml) y se secó. El producto obtenido por separación del disolvente se utilizó en los pasos subsiguientes sin purificación.

Método C

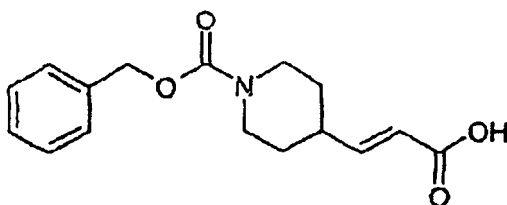
(R)-3-(3,5-Difluorofenil)-3-(4-metanosulfonil)fenil)-propionaldehído

Se preparó este compuesto a partir de (4*S*,5*R*)-1-(3-[4-metanosulfonilfenil]acriloil)-3,4-dimetil-5-fenil-imidazolidin-2-ona y bromuro de 3,5-difluorofenilmagnesio utilizando un método similar al empleado para preparar (*S*)-3-fenil-3-(4-metanosulfonilfenil)propionaldehído a partir de bromuro de fenilmagnesio (Método A); NMR (CDCl₃): 3,05 (s, 3H), 3,20 (d, 2H), 4,72 (t, 1H), 6,75 (m, 3H), 7,35 (d, 2H), 7,88 (d, 2H), 9,75 (s, 1H).

Método D

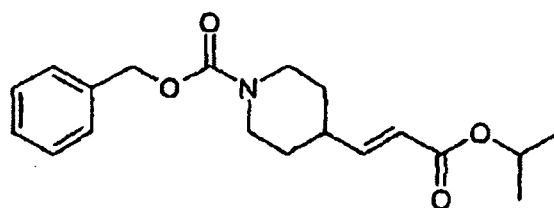
(R)-3-(1-Metanosulfonilpiperidin-4-il)-3-[3,5-difluoro-fenil)propionaldehído

Paso 1

Ácido 3-[N-benciloxycarbonilpiperidin-4-il)propenoico

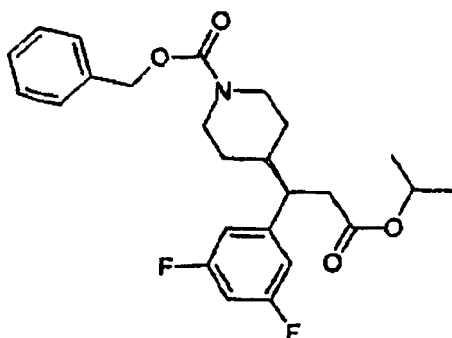
Una mezcla de N-benciloxycarbonil-4-formilpiperidina (10 g), ácido malónico (4,2), piridina (4 ml) y piperidina (0,4 ml) se calentó a 100°C durante 2 horas. La mezcla de reacción se dejó enfriar y se diluyó con acetato de etilo (100 ml). La solución se lavó con HCl 2M (2 x 100 ml), se secó y se evaporó a sequedad. El residuo se trituroó con isohexano para dar el compuesto del título, rendimiento 13,5 g. NMR (DMSO-d₆): 1,2 (m, 2H), 1,7 (m, 2H), 2,35 (m, 1H), 2,85 (m, 2H), 4 (d, 2H), 5,05 (s, 2H), 5,75 (d, 1H), 6,75 (m, 1H), 7,35 (m, 5H), 12,25 (pico ancho, 1H).

Paso 2

Éster isopropílico del ácido N-(benciloxycarbonilpiperidin-4-il)propenoico

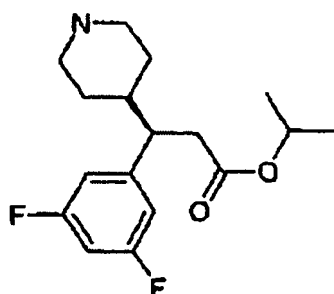
Una solución de ácido N-(benciloxycarbonilpiperidin-4-il)propenoico (52 g) en isopropanol (500 ml) que contenía ácido sulfúrico concentrado (20 ml) se calentó a reflujo durante 32 horas. Se evaporó el disolvente y el residuo se disolvió en acetato de etilo (250 ml). La solución en acetato de etilo se lavó con agua (2 x 250 ml) y bicarbonato de sodio acuoso saturado (2 x 25 ml) y se secó. El residuo obtenido en la evaporación del disolvente se cromatografió sobre un cartucho Bond Elut con un gradiente de disolvente (isohexano-25% acetato de etilo/isohexano) para dar el compuesto del título, rendimiento 54 g.

Paso 3

Preparación de éster isopropílico del ácido (R)-3-(N-benciloxycarbonilpiperidin-4-il)-3-(3,5-difluorofenil)-propanoico

Se cargó dioxano (100 ml) en un matraz de 500 ml con 3 bocas y se purgó con argón durante 10 minutos. Se añadieron acetilacetato-bis[etileno]rodio (I) (620 mg) y R-BINAP y la mezcla se agitó durante 10 minutos. Se añadió ácido 3,5-difluorofenilborónico (19 g) y la mezcla se purgó con argón durante 10 minutos. Se añadieron N-(benciloxycarbonilpiperidin-4-il)propenoico, éster isopropílico (8 g) y etanodiol (20 ml) en dioxano (100 ml) y la mezcla se purgó con argón durante 10 minutos. Se calentó la mezcla a 100°C durante 18 horas, se dejó enfriar y se pasó a través de alúmina activada (200 g) lavada concienzudamente con acetato de etilo (3 x 100 ml). Los lavados reunidos se evaporaron a sequedad y el residuo obtenido se disolvió en acetato de etilo (100 ml) y se lavó sucesivamente con bicarbonato de sodio acuoso saturado (2 x 100 ml) y HCl 2M (2 x 100 ml), se secó y se evaporó a sequedad. Se demostró que el producto obtenido (12 g) era 40% del material requerido por NMR y se utilizó sin purificación ulterior en las realizaciones subsiguientes.

Paso 4

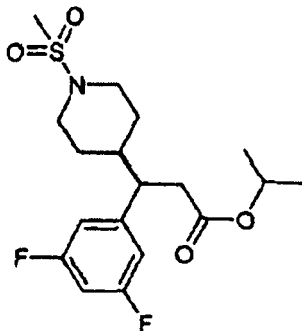
Preparación de éster isopropílico del ácido (R)-3-(piperidin-4-il)-3-(3,5-difluorofenil)propanoico

ES 2 285 485 T3

Una solución de éster isopropílico del ácido (R) 3-(N-benciloxicarbonilpiperidin-4-il)-3-(3,5-difluorofenil)-propanoico (12 g) en etanol (300 ml) que contenía 20% de hidróxido de paladio sobre carbón vegetal (2 g) se hidrogenó bajo un matraz lleno de hidrógeno. Se separó el catalizador por filtración y se evaporó el filtrado a sequedad para dar el compuesto del título (10 g), que se utilizó sin purificación ulterior.

Paso 5

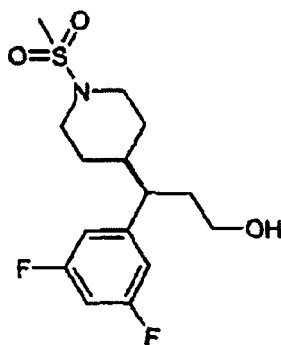
Preparación de éster isopropílico del ácido (R) 3-(N-metanosulfonilpiperidin-4-il)-3-(3,5-difluorofenil)-propanoico



Se añadió cloruro de metanosulfonilo (3,7 g) a una solución de éster isopropílico del ácido (R)-3-(piperidin-4-il)-3-(3,5-difluorofenil)propanoico (10 g) y trietilamina (3,89 g) en diclorometano (100 ml) a 0°C. La mezcla de reacción se dejó calentar a la temperatura ambiente y se lavó con HCl 2M (2 x 50 ml) y bicarbonato de sodio acuoso saturado (2 x 50 ml), se secó y se evaporó a sequedad para dar el compuesto del título (10 g) que se utilizó sin purificación ulterior.

Paso 6

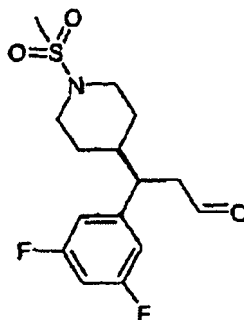
Preparación de (R)-3-(N-metanosulfonilpiperidin-4-il)-3-(3,5-difluorofenil)propanol



Se añadió gota a gota hidruro de litio y aluminio (25 ml de una solución 1M en THF) durante 15 minutos a una solución de éster isopropílico del ácido (R)-3-(N-metanosulfonilpiperidin-4-il)-3-(3,5-difluorofenil)propanoico (10 g) en THF (150 ml) a -10°C. La mezcla de reacción se agitó a -10°C durante 30 minutos, se añadió NaOH 2M (25 ml), se filtró la mezcla y se evaporó el filtrado a sequedad. El residuo obtenido se disolvió en acetato de etilo y se lavó con HCl 2M (2 x 100 ml) y se secó. El residuo obtenido al separar el disolvente se cromatografió en una columna Bond Elut eluyendo con un gradiente de disolvente (80% acetato de etilo/isohexano-acetato de etilo) para dar el compuesto del título, rendimiento 2,2 g. NMR (dimetilsulfóxido-d6): 0,95-1,2 (m, 2H), 1,3 (m, 1H), 1,6 (m, 2H), 1,9 (m, 2H), 2,6 (m, 2H), 2,8 (s, 3H), 3,1 (m, 1H), 3,2 (m, 1H), 3,4 (m, 1H), 3,5 (m, 1H), 6,8-7 (m, 3).

Paso 7

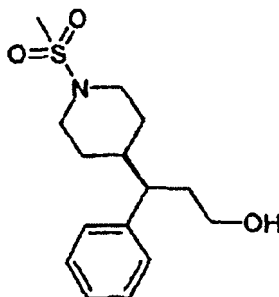
Preparación de (R)-3-(N-metanosulfonilpiperidin-4-il)-3-(3,5-difluorofenil)propionaldehído



Se añadió peryodinano Dess-Martin (1 g) a una solución de (R)-3-(N-metanosulfonilpiperidin-4-il)-3-(3,5-difluorofenil)propanol (0,8 g) en diclorometano (40 ml) y la mezcla se agitó durante 1,5 horas. La mezcla de reacción se lavó con NaOH 2M (2 x 20 ml) y se secó. La solución del compuesto del título en diclorometano se utilizó en las reacciones subsiguientes.

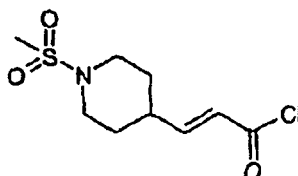
Método E

(R)-3-(N-Metanosulfonilpiperidin-4-il)-3-fenilpropanol



Paso 1

Preparación de cloruro del ácido 3-(N-metanosulfonilpiperidin-4-il)propenoico

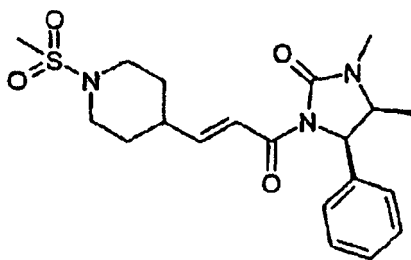


Se añadió gota a gota 1-cloro-N,N,2-trimetil-propenilamina (1,06 ml) durante 10 minutos a una suspensión de ácido 3-(N-metanosulfonilpiperidin-4-il)-propenoico (1,86 g, preparado a partir de N-metanosulfonilpiperidina-4-carboxaldehído [CAS 241134-3 5-0] de acuerdo con el paso 1 del Método C) en THF (20 ml) en atmósfera de argón y la mezcla se agitó durante 2 horas y se utilizó directamente en el paso 2.

ES 2 285 485 T3

Paso 2

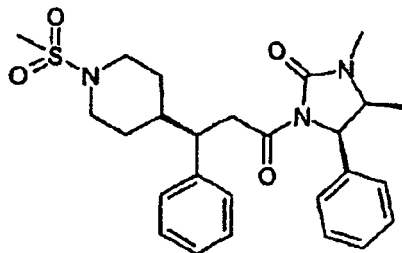
Preparación de 1-[3-(N-metanosulfonilpiperidin-4-il)propenil]-(4S,5R)-3,4-dimetil-4-fenil-imidazolidin-2-ona



Se añadió gota a gota bis(trimetilsilil)amiduro de litio (8 ml) de una solución 1M en THF a una suspensión de (4R,5S)-1,5-dimetil-4-fenil-2-imidazolidinona (1,52 g) en THF (20 ml) bajo argón a -10°C . La mezcla de reacción se agitó a -10°C durante 10 minutos, se dejó calentar a 0°C y se mantuvo a esta temperatura durante 10 minutos después de lo cual se enfrió de nuevo a -10°C . Se añadió gota a gota la solución del cloruro de ácido preparado en el Paso 1 y se dejó calentar la mezcla de reacción a la temperatura ambiente y se lavó con agua (100 ml). El extracto acuoso se extrajo con acetato de etilo (3 x 50 ml) y los extractos de acetato de etilo se secaron y el residuo se pasó a través de una columna Biotage de 90 g eluyendo con un gradiente de disolvente (50% acetato de etilo/isohexano-70% acetato de etilo/isohexano). Rendimiento 1,89 g. LC-MS MH^+ 406, NMR (CDCl_3): 0,8 (d, 3H), 1,5-1,6 (m, 3H), 1,9 (m, 2H), 2,3 (m, 1H), 2,7 (m, 2H), 2,75 (s, 3H), 2,8 (s, 3H), 3,75 (m, 2H), 3,9 (m, 1H), 5,3 (d, 1H), 6,85 (d-d, 1H), 7,1 (d, 1H), 7,2-7,35 (m, 3H), 7,45 (d, 1H).

Paso 3

Preparación de (R)-1-[3-fenil-3-(metanosulfonilpiperidin-4-il)propionil]-(4S,5R)-3,4-dimetil-5-fenil-imidazolidin-2-ona



Una mezcla de yoduro de cobre(I) (1,78 g) y *N,N,N',N'*-tetrametiletenodiamina (1,41 ml) en THF (50 ml) se agitó bajo argón durante 1 hora, se enfrió luego a -78°C y se añadió bromuro de fenilmagnesio (5,4 ml de una solución 1M en THF), y la mezcla se agitó a -78°C durante 30 minutos. Se añadió durante 10 minutos una solución de 1-[3-(N-metanosulfonilpiperidin-4-il)propenil]-(4S,5R)-3,4-dimetil-5-fenil-imidazolidin-2-ona (1,89 g) y triflato de dibutilboro (4,67 ml de una solución 1M en dietiléter en THF (50 ml) y la mezcla de reacción se agitó a -78°C durante 1 hora y se dejó calentar luego a la temperatura ambiente. La mezcla de reacción se concentró y se filtró a través de un pequeño bloque de sílice (50 g), se lavó con acetato de etilo (2 x 50 ml) y los lavados en acetato de etilo se lavaron con HCl 2M (2 x 150 ml) y se secaron. El residuo obtenido al separar el disolvente se pasó a través de una columna Biotage de 90 g eluyendo con un gradiente de disolvente (50% acetato de etilo/isohexano-70% acetato de etilo/isohexano) para dar el producto como un sólido amarillo, rendimiento 1,34 g, MH^+ 484. NMR (CDCl_3): 0,7 (d, 3H), 1,2 (m, 1H), 1,35 (m, 1H), 1,5 (m, 1H), 1,9 (m, 1H), 2,45 (m, 1H), 2,55 (m, 1H), 2,7 (s, 3H), 2,8 (s, 3H), 3,1 (m, 1H), 3,2 (d-d, 1H), 3,4 (m, 1H), 3,65 (m, 1H), 3,75-3,9 (m, 3H), 5,2 (d, 1H), 6,7 (d, 2H), 7,05-7,25 (m, 8H).

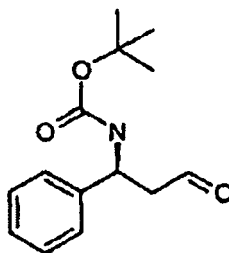
Paso 4

Preparación del compuesto del título

Una solución de (R)-1-[3-fenil-3-(metanosulfonilpiperidin-4-il)propionil]-(4S,5R)-3,4-dimetil-5-fenil-imidazolidin-2-ona (1,34 g) en THF (14 ml) se añadió a una solución de hidruro de litio y aluminio (2,77 ml) de una solución 1M en THF) en THF (10 ml) a 0°C y la mezcla se dejó calentar a la temperatura ambiente durante 1 hora. Se añadió cuidadosamente agua (5 ml), y a continuación THF (15 ml) y sulfato de magnesio sólido. Se filtró la mezcla de reacción y el filtrado se pasó a través de una columna Biotage de 40 g eluida con un gradiente de disolvente (50% acetato de etilo/isohexano-70% acetato de etilo/isohexano) para dar el compuesto del título como un sólido blanco, rendimiento 338 mg. NMR (CDCl_3): 1,15-1,25 (m, 2H), 1,3-1,5 (m, 2H), 1,6 (m, 1H), 1,75 (m, 1H), 1,95-2,10 (m, 2H), 2,5 (m, 2H), 2,6 (m, 1H), 2,7 (s, 3H), 3,3-3,4 (m, 2H), 3,45 (m, 1H), 3,7 (m, 1H), 3,85 (m, 1H), 7,05 (m, 2H), 7,15-7,35 (m, 3H).

Método F

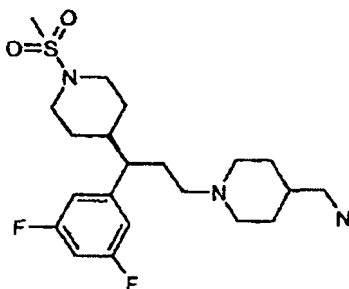
(S) 3-Fenil-3-(*tert*-butoxicarbonilamino)propionaldehído



Se añadió hidruro de litio y aluminio (19 ml de solución 1M en THF) a una solución de ácido (S)-3-fenil-3-(*tert*-butoxicarbonilamino)propiónico (5,01 g) en THF (50 ml) a 0°C. La mezcla de reacción se agitó durante 1 hora y se añadió acetato de etilo (20 ml) seguido por agua (0,5 ml), hidróxido de sodio 6M (0,5 ml) y agua (5 ml). La mezcla se filtró a través de Celita y se evaporó a sequedad para dar (S)-3-fenil-3-(*tert*-butoxicarbonilamino)-propanol, rendimiento 2,89 g. Este material se disolvió en diclorometano (40 ml) y se añadió peryodinano Dess-Martin (2,12 g). La mezcla de reacción se agitó durante 1 hora y se lavó luego con hidróxido de sodio 2M (2 x 20 ml) y salmuera (10 ml), y se secó. La solución en diclorometano se concentró a un volumen de aproximadamente 20 ml y se utilizó directamente en la etapa siguiente.

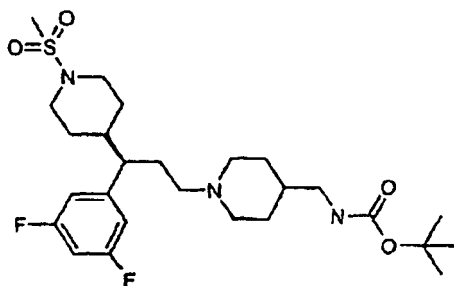
Método G

Preparación de 1-(1-((3R)-3-(3,5-difluorofenil)-3-[1-(metilsulfonyl)piperidin-4-il]propil)piperidin-4-il)metanamina



Paso 1

Preparación de [(1-((3R)-3-(3,5-difluorofenil)-3-[1-(metilsulfonyl)-piperidin-4-il]propil)piperidin-4-il)metil]carbamato de *tert*-butilo



Se añadió triacetoxiborohidruro de sodio (1,26 g) a una solución de (3R)-3-(3,5-difluorofenil)-3-[1-(metil-sulfonyl)piperidin-4-il]propanal (2,0 g) y (piperidin-4-ilmetil)carbamato de *tert*-butilo (1,26 g) en diclorometano (75 ml) y la mezcla se agitó durante 4 horas y se lavó luego con NaOH 2M (2 x 50 ml), se secó y se evaporó a sequedad. El residuo obtenido al eliminar el disolvente se purificó por cromatografía sobre sílice eluyendo con un gradiente de disolvente constituido por acetato de etilo:20% metanol/acetato de etilo. El producto aceitoso obtenido dio un sólido por trituración con dietil-éter, rendimiento 3 g, MH⁺ 530.

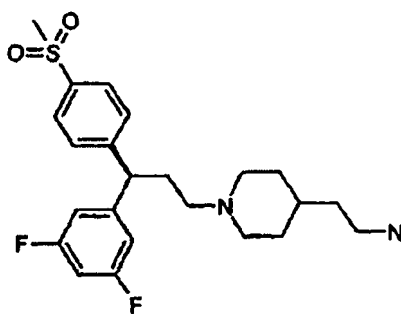
Paso 2

Preparación del compuesto del título

- Una solución de (piperidin-4-ilmetil)carbamato de *terc*-butilo (3 g) en HCl 4M en dioxano (25 ml) y metanol (5 ml) se agitó durante 2 horas. Se añadió dietil-éter (100 ml) y el sólido obtenido por filtración se disolvió en agua (50 ml). La solución acuosa se basificó con NaOH 2M y se extrajo con diclorometano (5 x 25 ml). Los extractos en diclorometano reunidos se secaron y la goma obtenida al eliminar el disolvente se agitó con dietil-éter para dar el compuesto del título como un sólido blanco, rendimiento 2,1 g, MH^+ 429. NMR ($CDCl_3$): 1,1-2,7 (m, 21H), 2,75 (s, 3H), 2,9 (m, 2H), 3,6-3,9 (m, 4H), 6,6 (m, 3H).

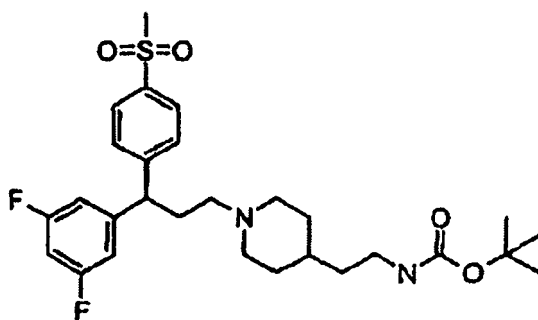
Método H

- Preparación de [2-(1-((3R)-3-(3,5-difluorofenil)-3-[4-(metilsulfonyl)fenil]propil)piperidin-4-il)etil]amina



Paso 1

Preparación de [2-(1-((3R)-3-(3,5-difluorofenil)-3-[4-(metilsulfonyl)fenil]propil)piperidin-4-il)-etil]carbamato de *terc*-butilo



- Se añadió triacetoxiborohidruro de sodio (2,78 g) a una solución de (3R)-3-(3,5-difluorofenil)-3-[4-(metil-sulfonyl)fenil]propanal (4,2 g) y 4-piperidin-4-ilbutanoato de *terc*-butilo (3 g) en diclorometano (100 ml) y la mezcla se agitó durante 16 horas. Se lavó la mezcla de reacción con NaOH 2M (2 x 50 ml), se secó y se vertió en un cartucho SCX2 de 50 g y se eluyó con metanol (5 x 20 ml) y amoníaco 1M en metanol (6 x 20 ml). Los lavados de amoníaco metanólico se evaporaron a sequedad para dar [2-(1-((3R)-3-(3,5-difluorofenil)-3-[4-(metilsulfonyl)fenil]propil)piperidin-4-il)etil]carbamato de *terc*-butilo, rendimiento 5,6 g, MH^+ 537, NMR ($CDCl_3$): 1,3 (m, 3H), 1,4 (m, 5H), 1,45 (s, 9H), 1,7 (m, 3H), 1,85 (m, 2H), 2,7 (m, 2H), 3,05 (s, 3H), 3,15 (m, 2H), 4,1 (m, 1H), 4,4 (br m, 1H), 6,6-6,8 (m, 3H), 7,4 (d, 2H), 7,9 (d, 2H).

Paso 2

Preparación del compuesto del título

- Se añadió HCl 4M en dioxano (40 ml) a una pasta de [2-(1-((3R)-3-(3,5-difluorofenil)-3-[4-(metilsulfonyl)fenil]propil)piperidin-4-il)etil]carbamato de *terc*-butilo (5,6 g) en dioxano (5 ml) y la mezcla se agitó durante 1,5 horas. Se filtró el sólido y se disolvió en agua (50 ml). La solución acuosa se basificó con NaOH 2M y se extrajo con diclorometano (5 x 50 ml). Los extractos reunidos se secaron y se evaporaron a sequedad para dar el compuesto del título, rendimiento 4,2 g, MH^+ 437, NMR ($CDCl_3$): 1,1-1,5 (m, 9H), 1,7 (d, 2H), 1,9 (t, 2H), 2,7 (t, 2H), 2,8 (m, 2H), 3,05 (s, 3H), 4,1 (m, 1H), 6,6-8 (m, 3H), 7,4 (d, 2H), 7,9 (d, 2H).

Ejemplo 12

La aptitud de los compuestos para inhibir la fijación de MIP-1 α se evaluó por un ensayo de fijación de radioligandos *in vitro*. Se prepararon membranas de células de ovario de hámster chino que expresaban el receptor CCR5 humano recombinante. Estas membranas se incubaron con cuentas de centelleo por proximidad de MIP-1 α yodada 0,1 nM y diversas concentraciones de los compuestos de la invención en placas de 96 pocillos. La cantidad de MIP-1 α yodada fijada al receptor se determinó por recuento de centelleo. Se obtuvieron curvas de competición para los compuestos y se calculó la concentración del compuesto que desplazaba 50% de la MIP-1 α yodada fijada (CI₅₀). Ciertos compuestos de fórmula (I) tienen un valor CI₅₀ menor que 50 μ M.

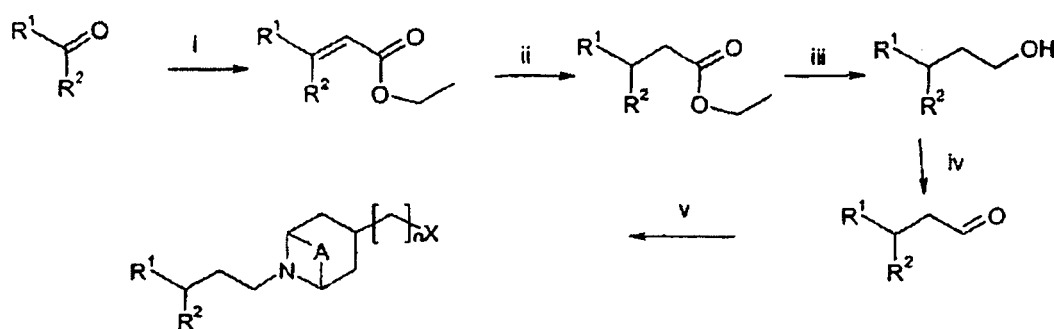
Los resultados de este ensayo para ciertos compuestos de la invención se presentan en la Tabla VI. En la Tabla VI, los resultados se presentan como valores Pic50. Un valor Pic50 es el logaritmo negativo (en base 10) del resultado de CI₅₀, por lo que un valor CI₅₀ de 1 μ M (es decir 1 x 10⁻⁶M) da un valor Pic50 de 6. Si un compuesto se ensayó más de una vez, los datos que siguen son el valor medio de los resultados de los ensayos de prueba.

TABLA VI

Número de Tabla	Número de compuesto	Pic50
I	1	9,3
I	4	8,1
I	7	8,3
II	6	6,8
II	12	7,7
II	13	8,0
II	16	7,3
II	19	8,1
III	2	6,8

Esquema 1

Para preparar compuestos de la invención, por ejemplo en los cuales R¹ es arilo o piperidina unida a C, y R³ es hidrógeno.

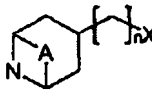


i Reacción de Wittig (v.g. LHDMS, trietilfosfonoacetato)

ii Hidrogenación catalítica (v.g. H₂, 10% Pd/C)

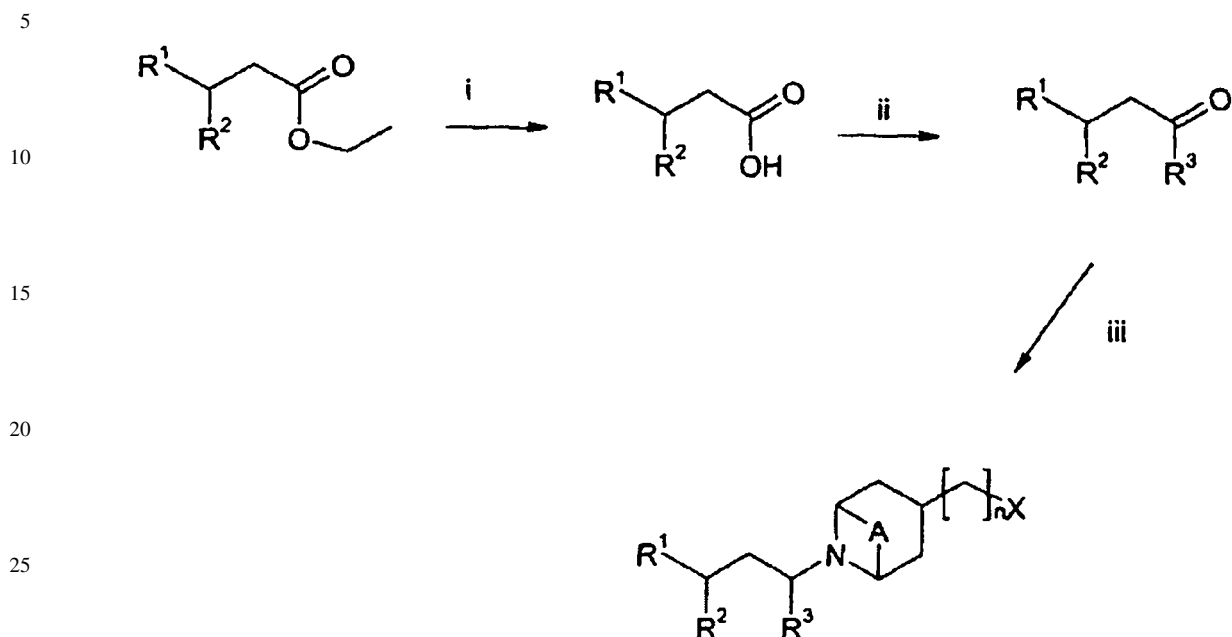
iii Reducción (v.g. LAH)

iv Oxidación (v.g., oxidación Dess-Martin)

v Aminación reductora con  (v.g. utilizando triacetoxiborohidruro de sodio)

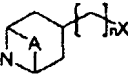
Esquema 2

Para preparar compuestos de la invención, por ejemplo en los cuales R^1 es arilo o piperidina unida a C:



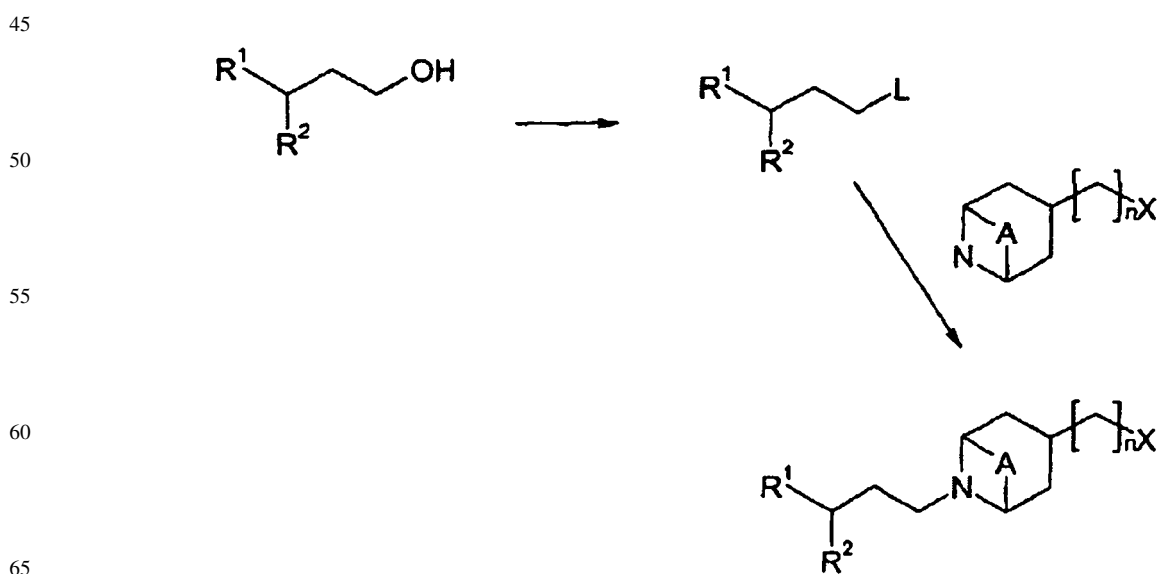
30 i Hidrólisis con base (v.g. LiOH, MeOH/H₂O)

ii MeMgCl, R³MgBr, Et₂O

35 iii Aminación reductora con  en presencia de tetraisopropóxido de titanio (v.g. utilizando triacetoxiborohidruro de sodio)

Esquema 3

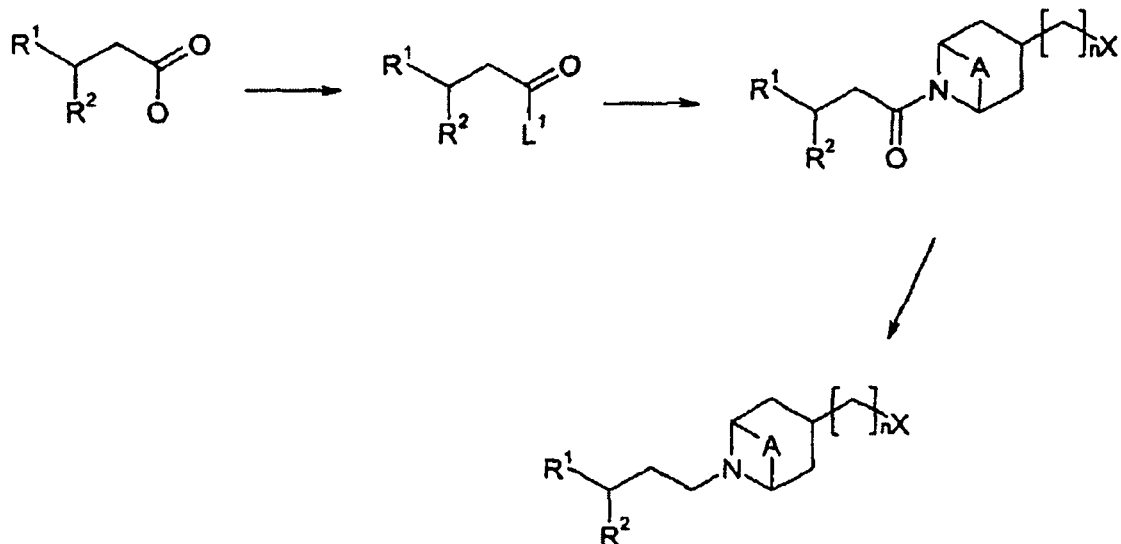
Para preparar compuestos de la invención, por ejemplo en los cuales R^1 es arilo, heteroarilo, heterociclilo, o NR¹³C(O)R¹⁴:



en donde L es un grupo activado, tal como halógeno, mesilato, tosilato o triflato.

Esquema 4

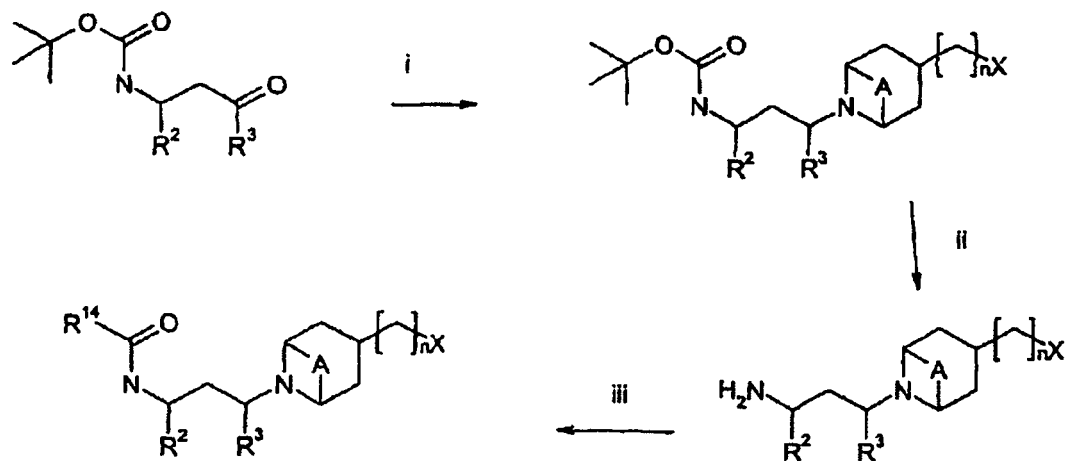
Para preparar compuestos de la invención, por ejemplo en los cuales R^1 es arilo, heteroarilo, heterociclilo, o $NR^{13}C(O)R^{14}$:



en donde L^1 es un halógeno, un éster activado o un complejo formado con una carbodiimida.

Esquema 5

Para preparar compuestos de la invención, por ejemplo en los cuales R^1 es $NR^{13}C(O)R^{14}$:



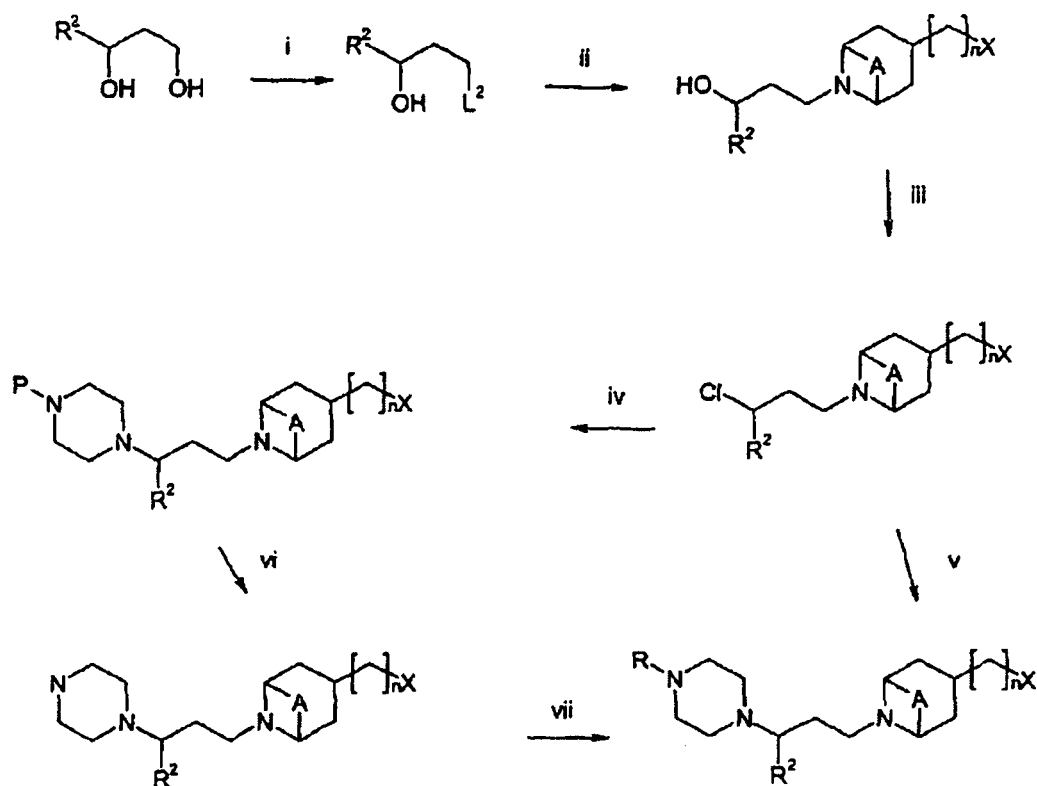
i) Aminación reductora (si R^3 es H puede utilizarse triacetoxiborohidruro de sodio; si R^3 es alquilo se puede utilizar tetra-isopropóxido de titanio y triacetoxiborohidruro de sodio)

ii) Desprotección (v.g. TFA)

iii) Formación de enlace amida (v.g., mediada por cloruro de ácido, éster activo o carbodiimida)

Esquema 6

Para preparar compuestos de la invención, por ejemplo en los cuales R^1 es piperazina:



i Conversión de un OH en un grupo lábil (v.g. cloruro de tosilo (L^2 es tosionato) o cloruro de mesilo (L^2 es mesionato))

ii Reacción de desplazamiento con  (v.g. en presencia de trietilamina)

iii Cloruro de mesilo, DCM, 0°C

iv Reacción de desplazamiento con piperazina mono-protégida (P es un grupo protector)

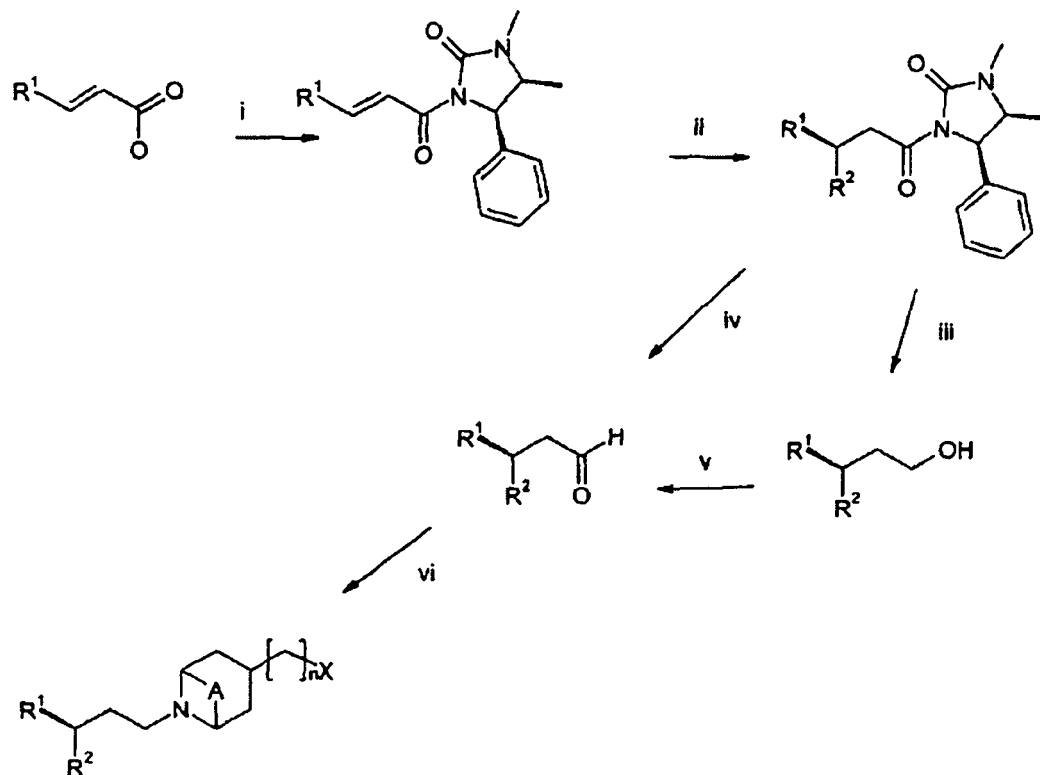
v Reacción de desplazamiento con piperazina sustituida en R

vi Desprotección (TFA para Boc, hidrogenación para Cbz)

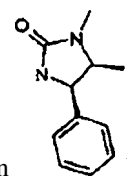
vii Dependiendo de R, acilación, sulfonilación, aminación reductora.

Esquema 7

Para preparar compuestos de la invención, por ejemplo en los cuales R^1 es arilo o piperidina:

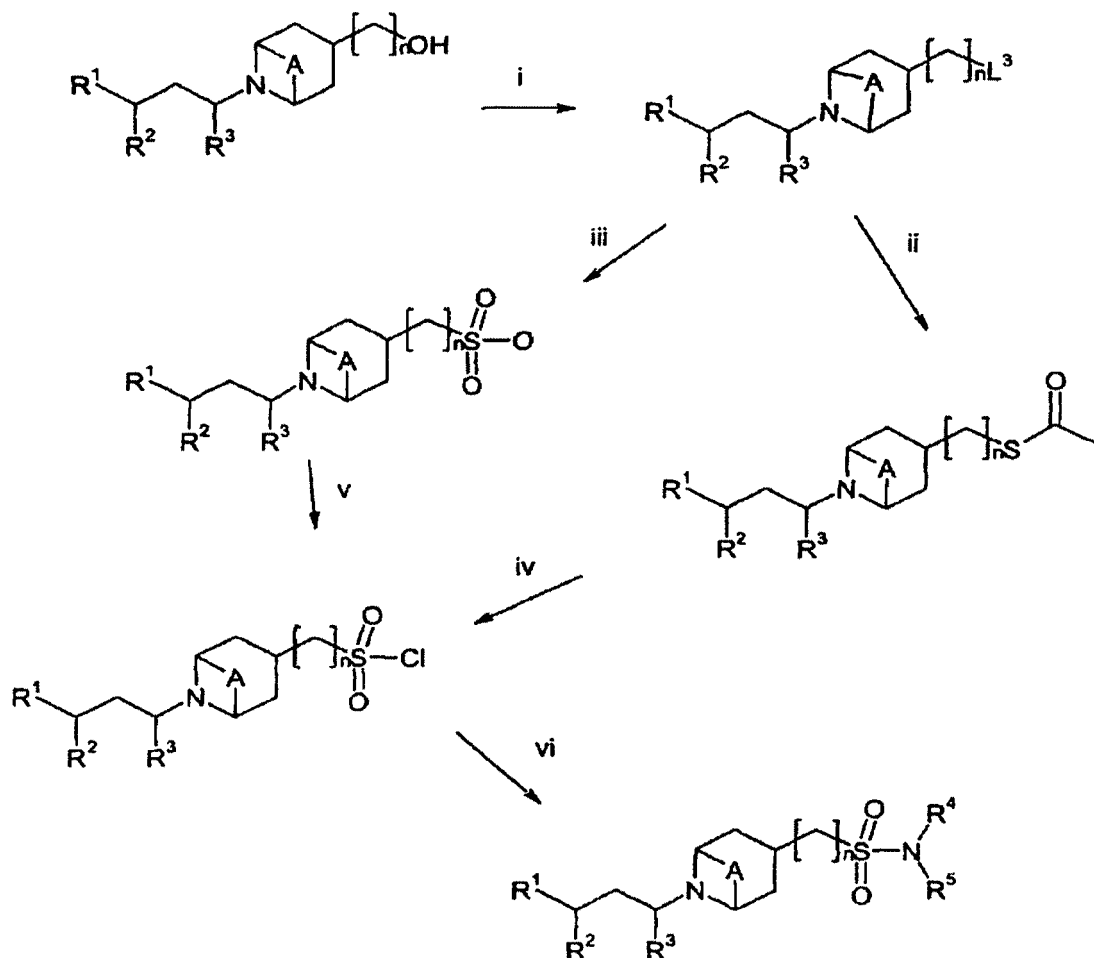


- i Activación del grupo ácido y acoplamiento con un adyuvante quiral (v.g. SOCl_2 , con
 ii Adición 1,4 de organocuprato (v.g. R^2MgBr , Cu(I)I , TMEDA, triflato de di-butilboro)
 iii Reducción (v.g. hidruro de litio y aluminio)
 iv Dibal
 v Oxidación (v.g. reactivo Dess-Martin)
 vi Aminación reductora (v.g. con triacetoxiborohidruro de sodio)



Esquema 8

Para preparar compuestos de la invención en los cuales X es $S(O)_2NR^4R^5$:



i Activación por haluro, tosilato, mesilato, triflato

ii Ácido tiol-acético, base

iii Sulfito de sodio, yoduro de sodio

iv Cloro, ácido acético

v Agente de cloración (v.g., PCl_5)

vi NHR^4R^5 , base, disolvente adecuado

Esquema 9

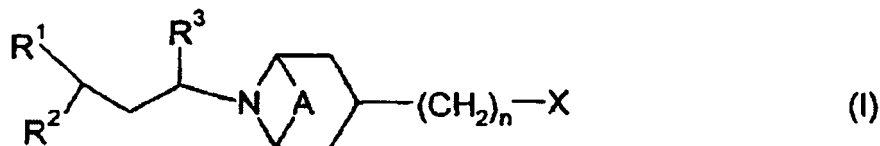
Para preparar compuestos de la invención en los cuales X es $NR^6S(O)_2NR^7$:



i $R^7S(O)_2Cl$, base, disolvente apropiado.

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de fórmula (I):



en donde

A está ausente o es $(CH_2)_2$;

R^1 es $C(O)NR^{10}R^{11}$, $C(O)_2R^{12}$, $NR^{13}C(O)R^{14}$, $NR^{15}C(O)NR^{16}R^{17}$, $NR^{18}C(O)_2R^{19}$, heterociclilo (por ejemplo piperidina, piperazina, pirrolidina o azetidina), arilo, cicloalquilo o heteroarilo;

R^{10} , R^{13} , R^{15} , R^{16} y R^{18} son hidrógeno o alquilo C_{1-6} ;

R^{11} , R^{12} , R^{14} , R^{17} y R^{19} son alquilo C_{1-8} (sustituido opcionalmente con halo, hidroxilo, alcoxi C_{1-6} , haloalcoxi C_{1-6} , cicloalquilo C_{3-6} (sustituido opcionalmente con halo), cicloalqueno C_{5-6} , $S(alquilo\ C_{1-4})$, $S(O)(alquilo\ C_{1-4})$, $S(O)_2(alquilo\ C_{1-4})$, heteroarilo, arilo, heteroarilo o arioxi), arilo, heteroarilo, cicloalquilo C_{3-7} (sustituido opcionalmente con halo o alquilo C_{1-4}), cicloalquilo C_{4-7} fusionado a un anillo fenilo, cicloalqueno C_{5-7} , o heterociclilo (sustituido opcionalmente a su vez con oxo, $C(O)(alquilo\ C_{1-6})$, $S(O)_k(alquilo\ C_{1-6})$, halo o alquilo C_{1-4}); o R^{11} , R^{12} , R^{14} y R^{17} pueden ser también hidrógeno;

o R^{10} y R^{11} , y/o R^{16} y R^{17} pueden estar unidos para formar un anillo de 4, 5 ó 6 miembros que incluye opcionalmente un átomo de nitrógeno, oxígeno o azufre, estando dicho anillo sustituido opcionalmente con alquilo C_{1-6} , $S(O)_l(alquilo\ C_{1-6})$ o $C(O)(alquilo\ C_{1-6})$;

R^2 es fenilo, heteroarilo o cicloalquilo C_{3-7} ;

R^3 es H o alquilo C_{1-4} ;

X es $S(O)_2NR^4R^5$ o $NR^6S(O)_2R^7$;

R^7 es arilo, heteroarilo, alquilo C_{1-6} , cicloalquilo C_{3-7} , heterociclilo o NR^8R^9 en donde NR^8R^9 puede estar ciclizado para formar un anillo de 4, 5 ó 6 miembros que incluye opcionalmente un átomo de nitrógeno, oxígeno o azufre, estando dicho anillo sustituido opcionalmente con alquilo C_{1-6} , $S(O)_p(alquilo\ C_{1-6})$ o $C(O)(alquilo\ C_{1-6})$;

R^4 y R^8 son arilo, heteroarilo, alquilo C_{1-6} (sustituido opcionalmente con hidroxilo o alcoxi C_{1-6}), cicloalquilo C_{3-7} o heterociclilo;

R^5 , R^6 y R^9 son, independientemente, hidrógeno o alquilo C_{1-6} ;

n es 1, 2 ó 3;

los restos arilo, fenilo y heteroarilo están sustituidos opcionalmente de modo independiente con uno o más de halo, ciano, nitro, hidroxilo, $OC(O)NR^{20}R^{21}$, $NR^{22}R^{23}$, $NR^{24}C(O)R^{25}$, $NR^{26}C(O)NR^{27}R^{28}$, $S(O)_2NR^{29}R^{30}$, $NR^{31}S(O)_2R^{32}$, $C(O)NR^{33}R^{34}$, CO_2R^{36} , $NR^{37}CO_2R^{38}$, $S(O)_qR^{39}$, $OS(O)_2R^{49}$, alquilo C_{1-6} (opcionalmente monosustituido con $S(O)_2R^{50}$ o $C(O)NR^{51}R^{52}$), alqueno C_{2-6} , alquino C_{2-6} , cicloalquilo C_{3-10} , haloalquilo C_{1-6} , alcoxi C_{1-6} -alquilo C_{1-6} , haloalcoxi C_{1-6} , fenilo, fenil-alquilo C_{1-4} , fenoxi, feniltio, fenil- $S(O)$, fenil- $S(O)_2$, fenil-alcoxi C_{1-4} , heteroarilo, heteroaril-alquilo C_{1-4} , heteroariloxi o heteroaril-alcoxi C_{1-4} ;

en donde cualquiera de los restos fenilo y heteroarilo inmediatamente anteriores están sustituidos opcionalmente con halo, hidroxilo, nitro, $S(alquilo\ C_{1-4})$, $S(O)(alquilo\ C_{1-4})$, $S(O)_2(alquilo\ C_{1-4})$, $S(O)_2NH_2$, $S(O)_2NH(alquilo\ C_{1-4})$, $S(O)_2N(alquilo\ C_{1-4})_2$, ciano, alquilo C_{1-4} , alcoxi C_{1-4} , $C(O)NH_2$, $C(O)NH(alquilo\ C_{1-4})$, $C(O)N(alquilo\ C_{1-4})_2$, CO_2H , $CO_2(alquilo\ C_{1-4})$, $NHC(O)(alquilo\ C_{1-4})$, $NHS(O)_2(alquilo\ C_{1-4})$, CF_3 u OCF_3 ;

a no ser que se indique otra cosa, heterociclilo está sustituido opcionalmente con alquilo C_{1-6} [sustituido opcionalmente con fenilo {que está sustituido a su vez opcionalmente con halo, alquilo C_{1-4} , alcoxi C_{1-4} , ciano, nitro, CF_3 , OCF_3 , $(alquilo\ C_{1-4})C(O)NH$, $S(O)_2NH_2$, alquiltio C_{1-4} , $S(O)(alquilo\ C_{1-4})$ o $S(O)_2(alquilo\ C_{1-4})$ } o heteroarilo {que está sustituido a su vez opcionalmente con halo, alquilo C_{1-4} , alcoxi C_{1-4} , ciano, nitro, CF_3 , $(alquilo\ C_{1-4})C(O)NH$, $S(O)_2NH_2$, alquiltio C_{1-4} , $S(O)(alquilo\ C_{1-4})$ o $S(O)_2(alquilo\ C_{1-4})$ }], fenilo {sustituido opcionalmente

te con halo, alquilo C₁₋₄, alcoxi C₁₋₄, ciano, nitro, CF₃, OCF₃, (alquilo C₁₋₄)C(O)NH, S(O)₂NH₂, alquiltio C₁₋₄, S(O)(alquilo C₁₋₄) o S(O)₂(alquilo C₁₋₄), heteroarilo {sustituido opcionalmente con halo, alquilo C₁₋₄, alcoxi C₁₋₄, ciano, nitro, CF₃, (alquilo C₁₋₄)C(O)NH, S(O)₂NH₂, alquiltio C₁₋₄, S(O)(alquilo C₁₋₄) o S(O)₂(alquilo C₁₋₄)}, S(O)₂NR⁴⁰R⁴¹, C(O)R⁴², C(O)₂(alquilo C₁₋₆) (tal como terc-butoxicarbonilo), C(O)₂(fenil(alquilo C₁₋₂)) (tal como benciloxicarbonilo), C(O)NHR⁴³, S(O)₂R⁴⁴, NHS(O)₂NHR⁴⁵, NHC(O)R⁴⁶, NHC(O)NHR⁴⁷ o NHS(O)₂R⁴⁸, con la condición de que ninguno de estos cuatro últimos sustituyentes está enlazado a un nitrógeno de anillo;

k, l, p y q son, independientemente, 0, 1 ó 2;

R²⁰, R²², R²⁴, R²⁶, R²⁷, R²⁹, R³¹, R³³, R³⁷, R⁴⁰ y R⁵¹ son, independientemente, hidrógeno o alquilo C₁₋₆;

R²¹, R²³, R²⁵, R²⁸, R³⁰, R³², R³⁴, R³⁶, R³⁸, R³⁹, R⁴¹, R⁴², R⁴³, R⁴⁴, R⁴⁵, R⁴⁶, R⁴⁷, R⁴⁸, R⁴⁹, R⁵⁰ y R⁵² son, independientemente, alquilo C₁₋₆ (sustituido opcionalmente con halo, hidroxilo, alcoxi C₁₋₆, haloalcoxi C₁₋₆, cicloalquilo C₃₋₆, cicloalqueno C₅₋₆, S(alquilo C₁₋₄), S(O)(alquilo C₁₋₄), S(O)₂(alquilo C₁₋₄), heteroarilo, fenilo, heteroariloxi o feniloxi), cicloalquilo C₃₋₇, fenilo o heteroarilo; en donde cualquiera de los restos fenilo y heteroarilo inmediatamente anteriores está(n) sustituido(s) opcionalmente con halo, hidroxilo, nitro, S(alquilo C₁₋₄), S(O)(alquilo C₁₋₄), S(O)₂(alquilo C₁₋₄), S(O)₂NH₂, S(O)₂NH(alquilo C₁₋₄), S(O)₂N(alquilo C₁₋₄)₂, ciano, alquilo C₁₋₄, alcoxi C₁₋₄, C(O)NH₂, C(O)NH(alquilo C₁₋₄), C(O)N(alquilo C₁₋₄)₂, CO₂H, CO₂(alquilo C₁₋₄), NHC(O)(alquilo C₁₋₄), NHS(O)₂(alquilo C₁₋₄), C(O)(alquilo C₁₋₄), CF₃ u OCF₃;

R²¹, R²³, R²⁵, R²⁸, R³⁰, R³⁴, R³⁵, R³⁶, R⁴¹, R⁴², R⁴³, R⁴⁵, R⁴⁶, R⁴⁷ y R⁵² pueden ser adicionalmente hidrógeno;

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo o un solvato del mismo.

2. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en donde A está ausente.

3. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 ó 2, en donde n es 1 ó 2.

4. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, 2 ó 3 en donde R³ es hidrógeno.

5. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, 2, 3 ó 4, en donde R¹ es NR¹³C(O)R¹⁴; en donde R¹³ y R¹⁴ son como se define en la reivindicación 1.

6. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, 2, 3 ó 4, en donde R¹ es arilo opcionalmente sustituido o heteroarilo opcionalmente sustituido, en donde los sustituyentes opcionales son como se indica en la reivindicación 1.

7. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, 2, 3 ó 4, en donde R¹ es heterociclilo opcionalmente sustituido.

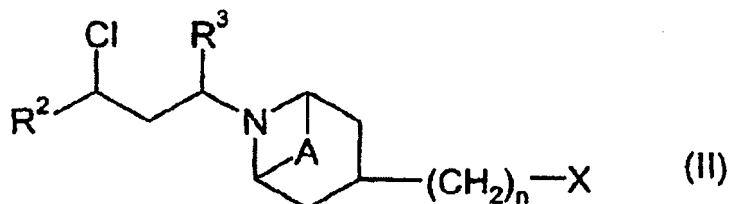
8. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en donde R² es fenilo sustituido opcionalmente con halo o GF₃.

9. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en donde X es NR⁶S(O)₂R⁷; en donde R⁶ y R⁷ son como se define en la reivindicación 1.

10. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en donde X es S(O)₂NR⁴R⁵; en donde R⁴ y R⁵ son como se define en la reivindicación 1.

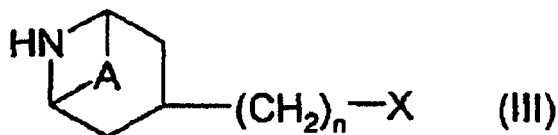
11. Un proceso para preparar un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, comprendiendo el proceso:

a. cuando R¹ es un heterociclo opcionalmente sustituido enlazado a N, la reacción de un compuesto de fórmula (II):

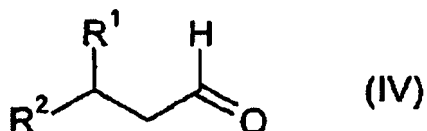


en donde R², R³, n, A y X son como se define en la reivindicación 1, con un compuesto R¹H (en donde el H se encuentra en un átomo de nitrógeno del anillo heterocíclico) en donde R¹ es como se define arriba, en presencia de una base adecuada, en un disolvente adecuado y opcionalmente en presencia de yoduro de sodio;

b. cuando R^3 es hidrógeno, acoplamiento de un compuesto de fórmula (III):

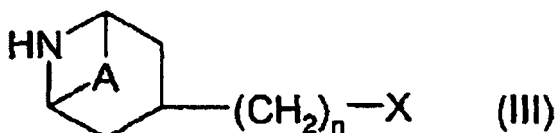


10 en donde n, A y X son como se define en la reivindicación 1, con un compuesto de fórmula (IV):

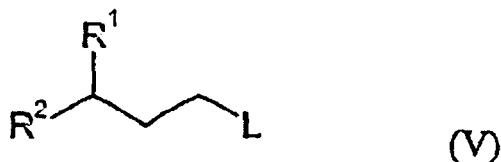


20 en donde R^1 y R^2 son como se define en la reivindicación 1, en presencia de $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$ en un disolvente adecuado a la temperatura ambiente;

25 c. cuando R^3 es hidrógeno, acoplamiento de un compuesto de fórmula (III):

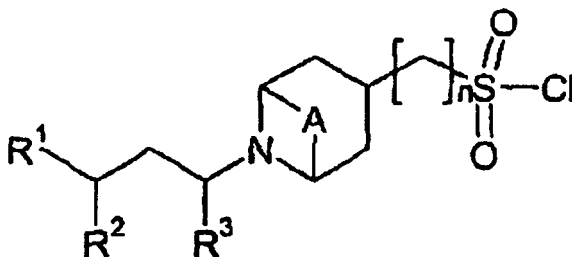


35 en donde n, A y X son como se define en la reivindicación 1, con un compuesto de fórmula (V):



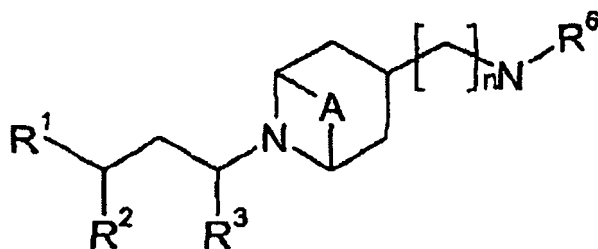
45 en donde R^1 y R^2 son como se define en la reivindicación 1 y L es un grupo lábil; en presencia de una base, en un disolvente adecuado a una temperatura de 60°C hasta el punto de ebullición del disolvente;

50 d. cuando X es $\text{S}(\text{O})_2\text{NR}_4\text{R}_5$, reacción de un compuesto:



60 en donde R^1 , R^2 , R^3 , A y n son como se define en la reivindicación 1, con NHR^4R^5 , en donde R^4 y R^5 son como se define en la reivindicación 1, en presencia de una base adecuada y en presencia de un disolvente adecuado; o,

e. cuando X es $\text{NR}^6\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^7$, reacción de un compuesto:



en donde R^1 , R^2 , R^3 , A y n son como se define en la reivindicación 1, con $\text{R}^7\text{S}(\text{O})_2\text{Cl}$, en presencia de una base adecuada y en presencia de un disolvente adecuado.

12. Una composición farmacéutica que comprende un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, o una sal del mismo o solvato del mismo farmacéuticamente aceptable, y un adyuvante, diluyente o vehículo farmacéuticamente aceptable.

13. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, o una sal o solvato del mismo farmacéuticamente aceptable, para uso como medicamento.

14. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, o una sal o solvato del mismo farmacéuticamente aceptable, en la fabricación de un medicamento para uso en terapia.

15. Uso de un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para la fabricación de un medicamento para tratar un estado de enfermedad mediado por CCR5.