

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 431 524**

51 Int. Cl.:

A61K 31/495 (2006.01)

C07D 401/06 (2006.01)

A61P 31/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **12.04.2005 E 05755295 (2)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **31.07.2013 EP 1734966**

54 Título: **Derivados de piperazinilpiperidina como antagonistas de los receptores de quimiocinas**

30 Prioridad:

13.04.2004 US 561697 P

18.05.2004 US 572221 P

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

26.11.2013

73 Titular/es:

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

72 Inventor/es:

**XUE, CHU-BIAO;
CAO, GANFENG;
HUANG, TAISHENG;
CHEN, LIHUA;
ZHANG, KE;
WANG, ANLAI;
MELONI, DAVID;
ANAND, RAJAN;
GLENN, JOSEPH y
METCALF, BRIAN**

74 Agente/Representante:

IZQUIERDO FACES, José

ES 2 431 524 T3

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

DESCRIPCIÓN

Derivados de piperazinilpiperidina como antagonistas de los receptores de quimiocinas

5 La presente invención se refiere a compuestos que modulan la actividad de o se unen a receptores de quimiocinas tales como CCR5. En algunas formas de realización, los compuestos son selectivos para CCR5. Los compuestos pueden utilizarse, por ejemplo, para tratar enfermedades asociadas con la expresión o actividad de los receptores de quimiocinas, tales como enfermedades inflamatorias, enfermedades inmunitarias e infecciones virales.

10 La migración y el transporte de leucocitos de los vasos sanguíneos a los tejidos enfermos están implicados en el inicio de las respuestas inflamatorias normales que combaten las enfermedades. El proceso, también conocido como reclutamiento de leucocitos, también está relacionado con la aparición y evolución de enfermedades inflamatorias que ponen en peligro la vida, así como enfermedades autoinmunitarias debilitantes. La patología resultante de estas enfermedades se deriva del ataque a los tejidos normales de las defensas del sistema inmunitario del cuerpo. Por consiguiente, la prevención y el bloqueo del reclutamiento de leucocitos a los tejidos diana en la enfermedad inflamatoria y autoinmunitaria sería un abordaje muy eficaz para la intervención terapéutica.

15 Las diferentes clases de células leucocitarias que están implicadas en las respuestas inmunitarias celulares incluyen monocitos, linfocitos, neutrófilos, eosinófilos y basófilos. En la mayoría de los casos, los linfocitos son la clase de leucocitos que inicia, coordina y mantiene las respuestas inflamatorias crónicas, y resulta deseable bloquear estas células para que no entren en los sitios de inflamación. Los linfocitos atraen a los monocitos a los sitios de tejido, que, conjuntamente con los linfocitos, son responsables de la mayor parte del daño tisular real que se produce en la enfermedad inflamatoria. Se sabe que la infiltración de linfocitos y/o monocitos conduce a una amplia variedad de enfermedades autoinmunitarias crónicas, y también al rechazo de órganos trasplantados. Estas enfermedades incluyen, pero no se limitan a, la artritis reumatoide, la dermatitis de contacto crónica, la enfermedad inflamatoria intestinal, el lupus, el lupus eritematoso sistémico, la esclerosis múltiple, la aterosclerosis, la psoriasis, la sarcoidosis, la fibrosis pulmonar idiopática, la dermatomiositis, el penfigoide cutáneo y enfermedades relacionadas, (por ejemplo, *Pemphigus vulgaris*, *P. foliacious*, *P. erythematosis*), la glomerulonefritis, la vasculitis, la hepatitis, la diabetes, el rechazo de aloinjerto y la enfermedad de injerto contra hospedador.

20 Se cree que el proceso mediante el que los leucocitos abandonan el torrente sanguíneo, se acumulan en los sitios de inflamación y dan comienzo a la enfermedad tiene al menos tres etapas que se han descrito como (1) rodadura, (2) activación/adhesión firme y (3) migración transendotelial [Springer, TA, Nature 346:425-433 (1990); Lawrence y Springer, Cell 65:859-873 (1991); Butcher, E.C., Cell 67:1033-1036 (1991)]. La segunda etapa está mediada a nivel molecular por receptores quimiotácticos. A continuación, los receptores quimiotácticos en la superficie de los leucocitos se unen a las citocinas quimiotácticas que son secretadas por las células en el sitio de la lesión o infección. La unión al receptor activa los leucocitos, aumenta la adhesividad de las moléculas de adhesión que median la migración transendotelial y promueve la migración dirigida de las células hacia la fuente de la citocina quimiotáctica.

25 Las citocinas quimiotácticas (factores quimiotácticos/de activación de leucocitos) también conocidas como quimiocinas, también conocidas como intercrinas y citocinas SIS, son un grupo de factores polipeptídicos inflamatorios/inmunomoduladores con un peso molecular de 6 kDa-15 kDa que son liberados por una amplia variedad de células tales como macrófagos, monocitos, eosinófilos, neutrófilos, fibroblastos, células endoteliales vasculares, células del músculo liso y mastocitos, en los sitios de inflamación (revisado en Luster, New Eng. J Med., 338, 436-445 (1998) y Rollins, Blood, 90, 909-928 (1997)). Además, las quimiocinas se han descrito en Oppenheim, J.J. *et al.*, Annu. Rev. Immunol., 9:617-648 (1991). Schall y Bacon, Curr. Opin. Immunol., 6:865-873 (1994); Baggiolini, M., *et al.*, y Adv. Immunol., 55:97-179 (1994). Las quimiocinas tienen la capacidad de estimular la migración dirigida de las células, un proceso conocido como quimiotaxis. Cada quimiocina contiene cuatro restos de cisteína (C) y dos enlaces disulfuro internos. Las quimiocinas pueden agruparse en dos subfamilias, según si los dos restos de cisteína aminoterminales están inmediatamente adyacentes (familia CC) o separados por un aminoácido (familia CXC). Estas diferencias están en correlación con la organización de las dos subfamilias en grupos de genes distintos. Dentro de cada grupo de genes, las quimiocinas muestran por lo general unas similitudes de secuencia entre un 25% y un 60%. Las quimiocinas CXC, tales como la interleucina-8 (IL-8), la proteína 2 activadora de neutrófilos (NAP-2) y la proteína de actividad estimuladora del crecimiento del melanoma (MGSA) son quimiotácticas principalmente para neutrófilos y linfocitos T, mientras que las quimiocinas CC, tales como RANTES, MIP-1a, MIP-1β, las proteínas quimiotácticas para monocitos (MCP-1, MCP-2, MCP-3, MCP-4 y MCP-5) y las eotaxinas (1 y 2) son quimiotácticas, entre otros tipos de células, para macrófagos, linfocitos T, eosinófilos, células dendríticas y basófilos. También existen las quimiocinas linfotactina-1, linfotactina-2 (ambas quimiocinas C) y la fractalcina (una quimiocina CXXXC) que no están incluidas en ninguna de las principales subfamilias de quimiocinas.

30 MCP-1 (también conocida como MCAF (abreviatura de factor activador y quimiotáctico de macrófagos) o JE) es una quimiocina CC producida por los monocitos/macrófagos, las células del músculo liso, los fibroblastos y las células endoteliales vasculares y que provoca la migración celular y la adhesión celular de los monocitos (véase, por ejemplo, Valente, A.J., *et al.*, Biochemistry, 1988, 27, 4162; Matsushima, K., *et al.*, J. Exp. Med., 1989, 169, 1485; Yoshimura, T., *et al.*, J. Immunol., 1989, 142, 1956; Rollins, B.J., *et al.*, Proc. Natl. Acad. Sci. EE.UU., 1988, 85,

3738; Rollins, B.J., *et al.*, *Blood*, 1991, 78, 1112; Jiang, Y., *et al.*, *J. Immunol.*, 1992, 148, 2423; Vaddi, K., *et al.*, *J. Immunol.*, 1994, 153, 4721), los linfocitos T de memoria (véase por ejemplo Carr, M.W., *et al.*, *Proc. Natl. Acad. Sci. EE.UU.*, 1994, 91, 3652), los linfocitos T (véase, por ejemplo, Loetscher, P., *et al.*, *FASEB J.*, 1994, 8, 1055) y los linfocitos citolíticos naturales (véase, por ejemplo, Loetscher, P., *et al.*, *J. Immunol.*, 1996, 156, 322; Allavena, P., *et al.*, *Eur. J. Immunol.*, 1994, 24, 3233), así como la mediación de la liberación de histamina por los basófilos (véase, por ejemplo, Alam, R., *et al.*, *J. Clin. Invest.*, 1992, 89, 723; Bischoff, S.C., *et al.*, *J. Exp. Med.*, 1992, 175, 1271; Kuna, P., *et al.*, *J. Exp. Med.*, 1992, 175, 489). Además, se ha informado acerca de una alta expresión de MCP-1 en enfermedades en las que se piensa que la acumulación de monocitos/macrófagos y/o linfocitos T es importante en la iniciación o evolución de enfermedades tales como la aterosclerosis (véase, por ejemplo, Hayes, I.M., *et al.*, *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.*, 1998, 18, 397; Takeya, M. *et al.*, *Hum. Pathol.*, 1993, 24, 534; Yla-Herttuala, S., *et al.*, *Proc. Natl. Acad. Sci. EE.UU.*, 1991, 88, 5252; Nelken, N.A., *J. Clin. Invest.*, 1991, 88, 1121), la artritis reumatoide (véase, por ejemplo, Koch, A.E., *et al.*, *J. Clin. Invest.*, 1992, 90, 772; Akahoshi, T., *et al.*, *Arthritis Rheum.*, 1993, 36, 762; Robinson, E., *et al.*, *Clin. Exp. Immunol.*, 101, 398), la nefritis (véase, por ejemplo, Noris, M., *et al.*, *Lab. Invest.*, 1995, 73, 804; Wada, T., *et al.*, *Kidney Int.*, 1996, 49, 761; Gesualdo, L., *et al.*, *Kidney Int.*, 1997, 51, 155), la nefropatía (véase, por ejemplo, Saitoh, A., *et al.*, *J. Clin. Lab. Anal.*, 1998, 12, 1; Yokoyama, H., *et al.*, *J. Leukoc. Biol.*, 1998, 63, 493), la fibrosis pulmonar, la sarcoidosis pulmonar (véase, por ejemplo, Sugiyama, Y., *et al.*, *Internal Medicine*, 1997, 36, 856), el asma (véase, por ejemplo, Karina, M., *et al.*, *J. Invest. Allergol. Clin. Immunol.*, 1997, 7, 254; Stephene, T.H., *Am. J. Respir. Crit. Care Med.*, 1997, 156, 1377; Sousa, A.R., *et al.*, *Am. J. Respir. Cell. Mol. Biol.*, 1994, 10, 142), la esclerosis múltiple (véase, por ejemplo, McManus, C., *et al.*, *J. Neuroimmunol.*, 1998, 86, 20), la psoriasis (véase, por ejemplo, Gillitzer, R., *et al.*, *J. Invest. Dermatol.*, 1993, 101, 127), la enfermedad inflamatoria intestinal (véase, por ejemplo, Grimm, M.C., *et al.*, *J. Leukoc. Biol.*, 1996, 59, 804; Reinecker, H.C., *et al.*, *Gastroenterology*, 1995, 106, 40), la miocarditis (véase, por ejemplo, Seino, Y., *et al.*, *Cytokine*, 1995, 7, 301), la endometriosis (véase, por ejemplo, Jolicoeur, C., *et al.*, *Am. J. Pathol.*, 1998, 152, 125), la adhesión intraperitoneal (véase, por ejemplo, Zeyneloglu, H.B., *et al.*, *Human Reproduction*, 1998, 13, 1194), la insuficiencia cardíaca congestiva (véase, por ejemplo, Aurust, P., *et al.*, *Circulation*, 1998, 97, 1136), la enfermedad hepática crónica (véase, por ejemplo, Marra, F., *et al.*, *Am. J. Pathol.*, 1998, 152, 423), la meningitis viral (véase, por ejemplo, Lahrtz, F., *et al.*, *Eur. J. Immunol.*, 1997, 27, 2484), la enfermedad de Kawasaki (véase, por ejemplo, Wong, M., *et al.*, *J. Rheumatol.*, 1997, 24, 1179) y la sepsis (véase, por ejemplo, Salkowski, C.A.; *et al.*, *Infect. Immun.*, 1998, 66, 3569). Además, se ha informado que el anticuerpo anti-MCP-1 muestra un efecto inhibitorio o un efecto terapéutico en modelos animales de artritis reumatoide (véase, por ejemplo, Schimmer, R.C., *et al.*, *J. Immunol.*, 1998, 160, 1466; Schrier, D.J., *J. Leukoc. Biol.*, 1998, 63, 359; Ogata, H., *et al.*, *J. Pathol.*, 1997, 182, 106), esclerosis múltiple (véase, por ejemplo, Karpus, W.J., *et al.*, *J. Leukoc. Biol.*, 1997, 62, 681), nefritis (véase por ejemplo Lloyd, C.M., *et al.*, *J. Exp. Med.*, 1997, 185, 1371; Wada, T., *et al.*, *FASEB J.*, 1996, 10, 1418), asma (véase, por ejemplo, Gonzalo, J.-A., *et al.*, *J. Exp. Med.*, 1998, 188, 157; Lukacs, N.W., *J. Immunol.*, 1997, 158, 4398), aterosclerosis (véase, por ejemplo, Guzmán, L.A., *et al.*, *Circulation*, 1993, 88 (supl.), I-371), hipersensibilidad retardada (véase, por ejemplo, Rand, M.L., *et al.*, *Am. J. Pathol.*, 1996, 148, 855), hipertensión pulmonar (véase, por ejemplo, Kimura, H., *et al.*, *Lab. Invest.*, 1998, 78, 571) y adhesión intraperitoneal (véase, por ejemplo, Zeyneloglu, H.B., *et al.*, *Am. J. Obstet. Gynecol.*, 1998, 179, 438). También se ha informado que un péptido antagonista de MCP-1, MCP-1(9-76), inhibe la artritis en el modelo de ratón (véase Gong, J.-H., *J. Exp.*, 4ª ed., 1997, 186, 131), así como estudios en ratones deficientes en MCP-1 han demostrado que la MCP-1 es esencial para el reclutamiento de monocitos *in vivo* (véase Lu, B., *et al.*, *J. Exp. Med.*, 1998, 187 601; Gu, L., *et al.*, *Moll. Cell.*, 1998, 2, 275).

La literatura indica que las quimiocinas tales como MCP-1 y MIP-1 α atraen a los monocitos y linfocitos a los sitios de enfermedad y median en su activación y por lo tanto se cree que están íntimamente implicadas en la iniciación, la evolución y el mantenimiento de enfermedades que involucran profundamente a monocitos y linfocitos, tales como la aterosclerosis, la reestenosis, la artritis reumatoide, la psoriasis, el asma, la colitis ulcerosa, la nefritis (nefropatía), la esclerosis múltiple, la fibrosis pulmonar, la miocarditis, la hepatitis, la pancreatitis, la sarcoidosis, la enfermedad de Crohn, la endometriosis, la insuficiencia cardíaca congestiva, la meningitis viral, el infarto cerebral, la neuropatía, la enfermedad de Kawasaki y la sepsis (véase, por ejemplo, Rovin, B.H., *et al.*, *Am. J. Kidney Dis.*, 1998, 31, 1065; Lloyd, C., *et al.*, *Curr. Opin. Nephrol. Hypertens.*, 1998, 7, 281; Conti, P., *et al.*, *Allergy and Asthma Proc.*, 1998, 19, 121; Ransohoff, R.M., *et al.*, *Trends Neurosci.*, 1998, 21, 154; MacDermott, R.P., *et al.*, *Inflammatory Bowel Diseases*, 1998, 4, 54).

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

Se han clonado genes que codifican receptores de quimiocinas específicas y se sabe que estos receptores son receptores de siete dominios transmembrana acoplados a la proteína G presentes en diversas poblaciones de leucocitos. Hasta el momento, se han identificado al menos cinco receptores de quimiocinas CXC (CXCR1-CXCR5) y ocho receptores de quimiocinas CC (CCR1-CCR8). Por ejemplo IL-8 es un ligando para CXCR1 y CXCR2, MIP-1 α lo es para CCR1 y CCR5, y MCP-1 lo es para CCR2A y CCR2B (a modo de referencia, véase, por ejemplo, Holmes,

W.E., *et al.*, *Science* 1991, 253, 1278-1280; Murphy P.M., *et al.*, *Science*, 253, 1280-1283; Neote, K. *et al.*, *Cell*, 1993, 72, 415-425; Charo, I.F., *et al.*, *Proc. Natl. Acad. Sci. EE.UU.*, 1994, 91, 2752-2756; Yamagami, S., *et al.*, *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, 1994, 202, 1156-1162; Combadier, C., *et al.*, *The Journal of Biological Chemistry*, 1995, 270, 16491-16494, Power, C.A., *et al.*, *J. Biol. Chem.*, 1995, 270, 19495-19500, Samson, M., *et al.*, *Biochemistry*, 1996., 35, 3362-3367; Murphy, P.M., *Annual Review of Immunology*, 1994, 12, 592-633). Se ha informado que la inflamación pulmonar y la formación de granuloma están suprimidas en ratones deficientes en CCR1 (véase Gao, J.-L., *et al.*, *J. Exp. Med.*, 1997, 185, 1959; Gerard, C., *et al.*, *J. Clin. Invest.*, 1997, 100, 2022), y que el reclutamiento de macrófagos y la formación de lesión aterosclerótica están disminuidas en ratones deficientes en CCR2 (véase Boring, L., *et al.*, *Nature*, 1998, 394, 894; Kuziel, W.A., *et al.*, *Proc. Natl. Acad. Sci. EE.UU.*, 1997, 94, 12053; Kurihara, T., *et al.*, *J. Exp. Med.*, 1997, 186, 1757; Boring, L., *et al.*, *J. Clin. Invest.*, 1997, 100, 2552).

Los receptores de quimiocinas son también conocidos como co-receptores para la entrada de virus que conduce a la infección por virus tal como, por ejemplo, infección por el VIH. La transcripción inversa y el procesamiento de proteínas son las etapas clásicas del ciclo de vida de los virus, para cuyo bloqueo se han diseñado agentes terapéuticos antirretrovirales. Aunque muchos nuevos medicamentos que se cree que bloquean la entrada de virus son prometedores, no existe actualmente ningún agente frente al que el VIH-1 no haya sido capaz de adquirir resistencia. Se necesitan múltiples rondas de replicación viral para generar la diversidad genética que forma la base de la resistencia. La terapia de combinación en la que se suprime al máximo la replicación sigue siendo la piedra angular del tratamiento con los inhibidores de entrada, al igual que con otros agentes. Se cree que dirigirse contra múltiples etapas dentro del proceso de entrada del virus tiene posibilidades de sinergia (Starr-Spires *et al.*, *Clin. Lab. Med.*, 2002, 22 (3), 681).

La entrada del VIH-1 en las células CD4(+) necesita las interacciones secuenciales de las glicoproteínas de la envoltura viral con CD4 y un co-receptor tal como los receptores de quimiocinas CCR5 y CXCR4. Un abordaje plausible al bloqueo de este proceso es el uso de antagonistas de molécula pequeña de la función de co-receptor. La molécula TAK-779 es uno de tales antagonistas de CCR5 que actúa para prevenir la infección por VIH-1. TAK-779 inhibe la replicación del VIH-1 en la etapa de fusión a la membrana bloqueando la interacción de la glicoproteína de superficie viral gp120 con CCR5. El sitio de unión para TAK-779 en CCR5 se encuentra cerca de la superficie extracelular del receptor, dentro de una cavidad formada entre las hélices transmembrana 1, 2, 3 y 7 (Dragic *et al.*, *Proc. Natl. Acad. Sci. EE.UU.*, 2000, 97 (10), 5639).

Se cree que los receptores de quimiocinas CXCR4 y CCR5 son utilizados como co-receptores por las cepas de VIH-1 linfocito T-trópica (X4) y macrófago-trópica (R5), respectivamente, para entrar en sus células hospedadoras. La propagación de las cepas R5 del VIH-1 en los linfocitos CD4 y los macrófagos necesita la expresión del co-receptor CCR5 en la superficie celular. Los individuos que carecen de CCR5 (genotipo homocigótico CCR5 delta 32) son fenotípicamente normales y resistentes a la infección por VIH-1. La entrada del virus puede ser inhibida por los ligandos naturales para CXCR4 (la quimiocina CXCL12/SDF-1) y CCR5 (las quimiocinas CC RANTES, MIP-1alfa y MIP-1beta). El primer compuesto no peptídico que interactúa con CCR5, y no con CXCR4, es un derivado de amonio cuaternario, llamado TAK-779, que también tiene una potente pero variable actividad anti-VIH (De Clercq *et al.*, *Antivir. Chem. Chemother.* 2001, 12 Supl. 1, 19).

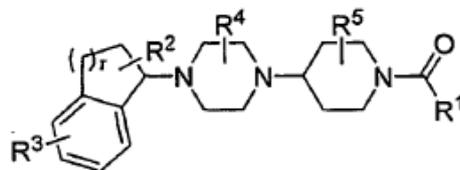
SCH-C (SCH 351125) es otro inhibidor de molécula pequeña de la entrada de VIH-1 por medio del co-receptor CCR5. SCH-C, un compuesto de oxima-piperidina, es un antagonista específico de CCR5 como se determina en múltiples ensayos de unión al receptor y transducción de señales. Este compuesto inhibe específicamente la infección por VIH-1 mediada por CCR5 en células de astroglioma U-87 pero no tiene ningún efecto sobre la infección de las células que expresan CXCR4. (Strizki *et al.*, *Proc. Natl. Acad. Sci. EE.UU.*, 2001, 98(22), 12718 o Tremblay *et al.*, *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, 2002, 46(5), 1336).

AD101, químicamente relacionado con SCH-C, también inhibe la entrada del virus de la inmunodeficiencia humana tipo 1 (VIH-1) por medio de CCR5 humano. Se ha descubierto que AD101 inhibe la entrada del VIH-1 por medio de CCR5 de macaco Rhesus, mientras que SCH-C no lo hace. Entre los ocho restos que difieren entre las versiones del co-receptor humano y de macaco, sólo uno, la metionina-198, explica la falta de sensibilidad del CCR5 de macaco a la inhibición por SCH-C. La posición 198 está en la hélice transmembrana (TM) 5 de CCR5 y no se encuentra dentro del sitio de unión definido anteriormente para AD101 y SCH-C, lo que implica restos en las hélices TM 1, 2, 3, y 7. En base a los estudios de sustituciones de aminoácidos en CCR5, se ha sugerido que la región de CCR5 cerca del resto 198 puede influir en el estado conformacional de este receptor (Billick *et al.*, 2004, *J. Virol.*, 78(8), 4134).

Por consiguiente, los fármacos que inhiben la unión de las quimiocinas a sus respectivos receptores pueden ser útiles como agentes farmacéuticos que inhiban la acción de las quimiocinas en las células diana y/o bloqueen la entrada del virus en las células que expresan estos receptores. La identificación de compuestos que modulen la actividad de los receptores de quimiocinas o bloqueen la unión de las proteínas virales representa un excelente enfoque de diseño de fármacos para el desarrollo de agentes farmacológicos para el tratamiento de las afecciones inflamatorias, la infección viral y otras enfermedades asociadas con la activación de los receptores de quimiocinas. Los compuestos de la presente invención ayudan a satisfacer estas y otras necesidades.

RESUMEN DE LA INVENCION

La presente invención proporciona compuestos de Fórmula I:



I

o profármaco o sal farmacéuticamente aceptable de los mismos, en los que los miembros constituyentes se definen en el presente documento.

La presente invención proporciona adicionalmente composiciones que comprenden los compuestos de Fórmula I y un vehículo farmacéuticamente aceptable.

La presente invención proporciona adicionalmente métodos para modular la actividad de un receptor de quimiocinas que comprende poner en contacto el receptor de quimiocinas con un compuesto de Fórmula I.

La presente invención proporciona adicionalmente métodos de tratamiento de una enfermedad asociada con la expresión o actividad de un receptor de quimiocinas en un paciente, que comprende administrar a dicho paciente una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de Fórmula I.

La presente invención proporciona adicionalmente métodos de tratamiento de una enfermedad o afección seleccionada de entre una enfermedad inflamatoria, un trastorno inmunitario y una infección viral en un paciente, que comprende administrar al paciente una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de Fórmula I.

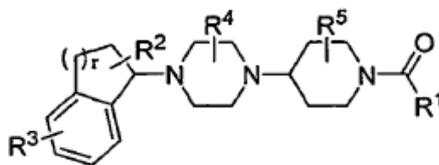
La presente invención proporciona adicionalmente métodos de tratamiento de la infección por VIH en un paciente, que comprende administrar a dicho paciente una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de Fórmula I.

La presente invención proporciona adicionalmente el uso terapéutico de un compuesto de Fórmula I.

La presente invención proporciona adicionalmente el uso de un compuesto de Fórmula I para la preparación de un medicamento de uso terapéutico.

DESCRIPCIÓN DETALLADA

La presente invención proporciona, entre otros, los compuestos de Fórmula I:



I

o profármaco o sal farmacéuticamente aceptable de los mismos, en los que:

R¹ es heteroarilo opcionalmente sustituido por uno o más R⁶;

R² es H, halo, ciano, nitro, alquilo C₁-C₆, haloalquilo C₁-C₆, alquenilo C₂-C₆, alquinilo C₂-C₆, arilo, heteroarilo, cicloalquilo C₃-C₇, heterocicloalquilo, SOR⁷, SO₂R⁷, COR⁸, OR⁹, SR⁹, COOR⁹, NR¹⁰R¹¹ o NR¹⁰COR⁸;

R³ es F, Cl, Br, I, haloalquilo C₁-C₄, haloalcoxi C₁-C₄ o heteroarilo;

R⁴ es H, alquilo C₁-C₆, alquenilo C₂-C₆, alquinilo C₂-C₆ o haloalquilo C₁-C₆;

R⁵ es H, alquilo C₁-C₆, alquenilo C₂-C₆, alquinilo C₂-C₆ o haloalquilo C₁-C₆;

R⁶ es H, alquilo C₁-C₆, alquenilo C₂-C₆, alquinilo C₂-C₆, haloalquilo C₁-C₆, alcoxi C₁-C₆, haloalcoxi C₁-C₆, amino, (alquilo C₁-C₆)amino o di(alquilo C₁-C₆)amino;

5 R^7 es H, alquilo C_1-C_6 , alquenilo C_2-C_6 , alquinilo C_2-C_6 , haloalquilo C_1-C_6 , arilo, heteroarilo, cicloalquilo C_3-C_7 , heterocicloalquilo, arilalquilo, heteroarilalquilo, (cicloalquilo C_3-C_7)alquilo, heterocicloalquilalquilo, o $NR^{12}R^{13}$;
 R^8 es H, alquilo C_1-C_6 , alquenilo C_2-C_6 , alquinilo C_2-C_6 , haloalquilo C_1-C_6 , arilo, heteroarilo, cicloalquilo C_3-C_7 , heterocicloalquilo, arilalquilo, heteroarilalquilo, (cicloalquilo C_3-C_7)alquilo, heterocicloalquilalquilo, o $NR^{12}R^{13}$;
 R^9 es H, alquilo C_1-C_6 , alquenilo C_2-C_6 , alquinilo C_2-C_6 , haloalquilo C_1-C_6 , alcoxialquilo, haloalcoxialquilo, ariloxialquilo, heteroariloxialquilo, cicloalquiloxialquilo, heterocicloalquiloxialquilo, arilo, heteroarilo, cicloalquilo C_3-C_7 , heterocicloalquilo, arilalquilo, heteroarilalquilo; (cicloalquilo C_3-C_7)alquilo o heterocicloalquilalquilo;
 R^{10} y R^{11} son cada uno, independientemente, H, alquilo C_1-C_6 , alquenilo C_2-C_6 , alquinilo C_2-C_6 , haloalquilo C_1-C_6 , arilo, heteroarilo, cicloalquilo C_3-C_7 , heterocicloalquilo, arilalquilo, heteroarilalquilo; (cicloalquilo C_3-C_7)alquilo o heterocicloalquilalquilo,
10 o R^{10} y R^{11} junto con el átomo de N al que están unidos forman un grupo heterocicloalquilo de 3, 4, 5, 6 ó 7 miembros;
 R^{12} y R^{13} son cada uno, independientemente, H, alquilo C_1-C_6 , alquenilo C_2-C_6 , alquinilo C_2-C_6 , haloalquilo C_1-C_6 , arilo, heteroarilo, cicloalquilo C_3-C_7 , heterocicloalquilo, arilalquilo, heteroarilalquilo; (cicloalquilo C_3-C_7)alquilo o heterocicloalquilalquilo;
15 o R^{12} y R^{13} junto con el átomo de N al que están unidos forman un grupo heterocicloalquilo de 3, 4, 5, 6 ó 7 miembros; y
r es 1, 2 ó 3.

20 En algunas formas de realización, R^1 es un grupo heteroarilo de 5, 6, 9 ó 10 miembros que contiene al menos un átomo de N en el anillo, en el que dicho grupo heteroarilo de 5, 6, 9 ó 10 miembros está opcionalmente sustituido por 1, 2, 3 ó 4 grupos R^6 .

25 En algunas formas de realización, R^1 es un grupo heteroarilo de 9 ó 10 miembros que contiene al menos un átomo de N en el anillo, en el que dicho grupo heteroarilo de 6 miembros está opcionalmente sustituido por 1, 2, 3 ó 4 grupos R^6 .

30 En algunas formas de realización, R^1 es un grupo heteroarilo de 6 ó 5 miembros que contiene al menos un átomo de N en el anillo, en el que dicho grupo heteroarilo de 5 miembros está opcionalmente sustituido por 1, 2, 3 ó 4 grupos R^6 .

35 En algunas formas de realización, R^1 es un grupo heteroarilo de 6 miembros que contiene al menos un átomo de N en el anillo, en el que dicho grupo heteroarilo de 6 miembros está opcionalmente sustituido por 1, 2, 3 ó 4 grupos R^6 .

En algunas formas de realización, R^1 es un grupo heteroarilo de 5 miembros que contiene al menos un átomo de N en el anillo, en el que dicho grupo heteroarilo de 5 miembros está opcionalmente sustituido por 1, 2, 3 ó 4 grupos R^6 .

40 En algunas formas de realización, R^1 es quinolinilo, isoquinolinilo, naftiridinilo, indolilo, indazolilo, piridilo, pirimidinilo, N-oxopiridilo, N-oxopirimidinilo, isoxazol, pirazol, pirrolilo, imidazolilo, oxazolilo o tiazolilo, cada uno opcionalmente sustituido por 1, 2, 3 ó 4 grupos R^6 .

45 En algunas formas de realización, R^1 es quinolinilo, isoquinolinilo, naftiridinilo, piridilo, pirimidinilo, N-oxopiridilo, isoxazol o pirazol, cada uno opcionalmente sustituido por 1, 2, 3 ó 4 grupos R^6 .

En algunas formas de realización, R^1 es piridilo, pirimidinilo, N-oxopiridilo, N-oxopirimidinilo, isoxazol, pirazol, pirrolilo, imidazolilo, oxazolilo o tiazolilo, cada uno opcionalmente sustituido por 1, 2, 3 ó 4 grupos R^6 .

50 En algunas formas de realización, R^1 es piridilo, pirimidinilo, N-oxopiridilo, isoxazol o pirazol, cada uno opcionalmente sustituido por 1, 2, 3 ó 4 grupos R^6 .

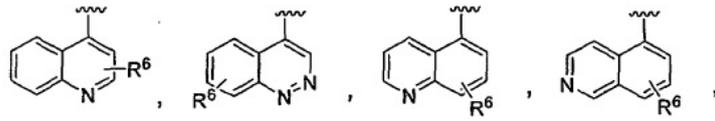
En algunas formas de realización, R^1 es:

55

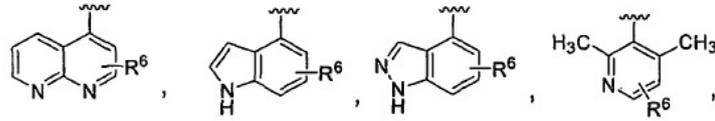
60

65

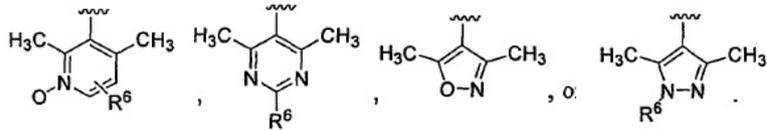
5



10



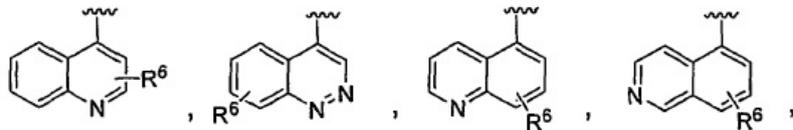
15



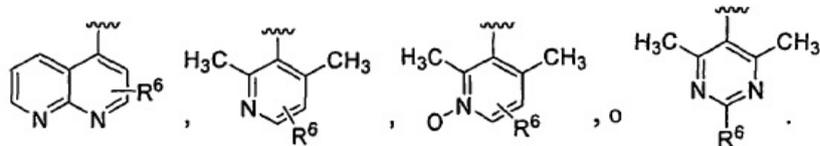
20

En algunas formas de realización, R¹ es:

25



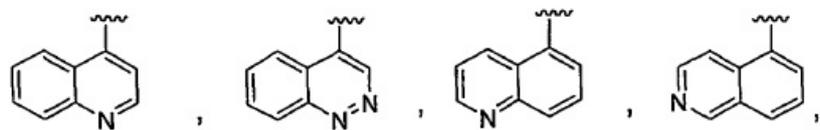
30



35

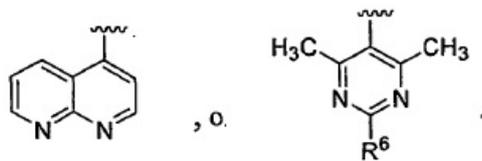
En algunas formas de realización, R¹ es:

40



45

50



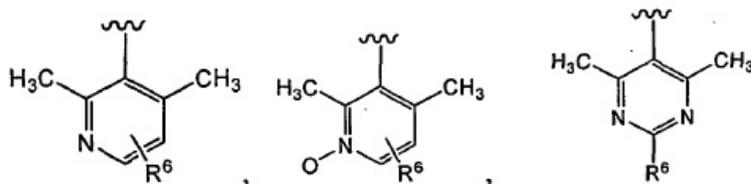
55

En algunas formas de realización, R¹ es

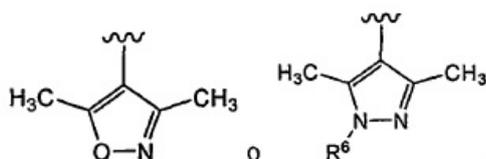
60

65

5



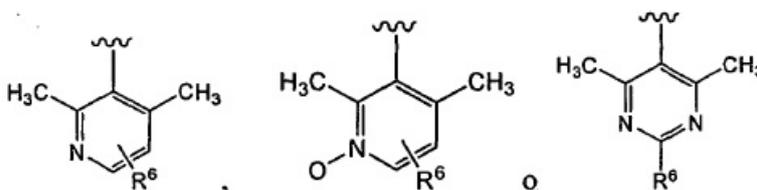
10



15

En algunas formas de realización, R¹ es

20

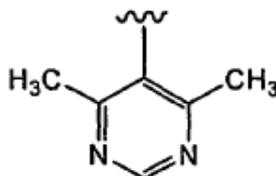


25

30

En algunas formas de realización, R¹ es

35



40

45

En algunas formas de realización, R² es H, alquilo C₁-C₆, haloalquilo C₁-C₆, OR⁹, SR⁹ o NR¹⁰R¹¹.

En algunas formas de realización, R² es H u OR⁹.

En algunas formas de realización, R³ es F, Br, CF₃, o heteroarilo de 6 ó 5 miembros.

En algunas formas de realización, R³ es F, Br, CF₃, OCF₃, tiazolilo, pirimidinilo, piridilo.

50

En algunas formas de realización, R⁴ es alquilo C₁-C₆.

En algunas formas de realización, R⁴ es metilo.

En algunas formas de realización, R⁵ es alquilo C₁-C₆.

En algunas formas de realización, R⁵ es metilo.

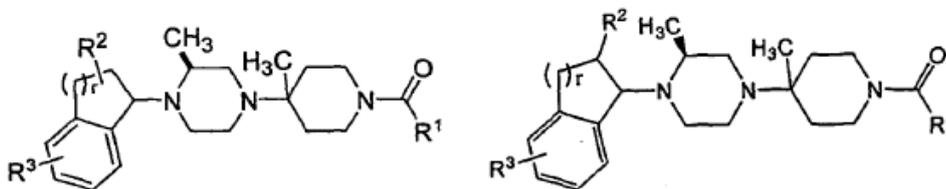
55

En algunas formas de realización, r es 1.

En algunas formas de realización, r es 2.

En algunas formas de realización, los compuestos de la invención tienen la Fórmula IIa o IIb:

60



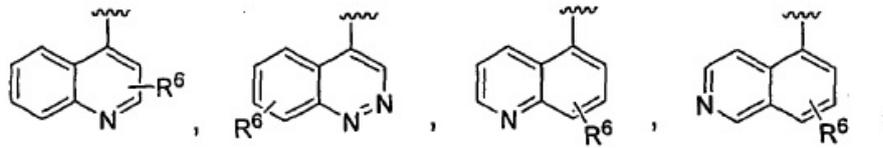
IIa

IIb.

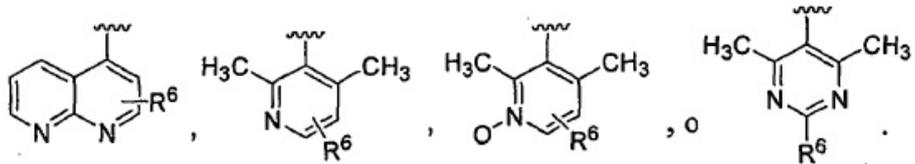
65

En algunas formas de realización de los compuestos que tienen la Fórmula IIa o IIb, R¹ es:

5



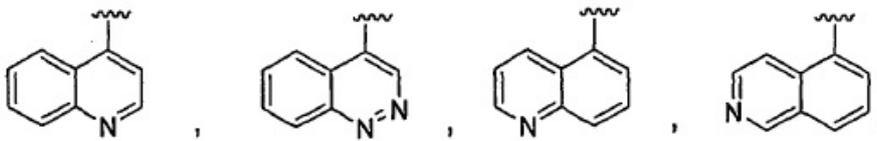
10



15

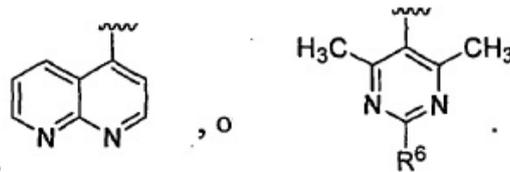
En algunas formas de realización de los compuestos que tienen la Fórmula IIa o IIb, R¹ es:

20



25

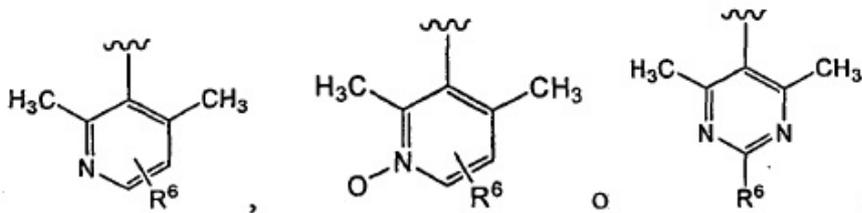
30



35

En algunas formas de realización de los compuestos que tienen la Fórmula IIa o IIb, R¹ es:

40

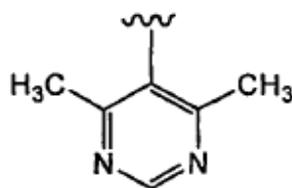


45

50

En algunas formas de realización de los compuestos que tienen la Fórmula IIa o IIb, R¹ es:

55



60

65

En algunas formas de realización de los compuestos que tienen la Fórmula IIa o IIb, R² es H, alquilo C₁-C₆, haloalquilo C₁-C₆, OR⁹, SR⁹ o NR¹⁰R¹¹.

En algunas formas de realización de los compuestos que tienen la Fórmula IIa o IIb, R^2 es H u OR^9 .

En algunas formas de realización de los compuestos que tienen la Fórmula IIa o IIb, R^3 es F, Br, CF_3 , heteroarilo de 5 ó 6 miembros.

En algunas formas de realización de los compuestos que tienen la Fórmula IIa o IIb, R^3 es F, Br o CF_3 .

Se entiende que determinadas características de la invención, que para mayor claridad se describen en el contexto de formas de realización distintas, también pueden proporcionarse en combinación en una única forma de realización. A la inversa, diversas características de la invención que por razones de brevedad se describen en el contexto de una única forma de realización, también pueden proporcionarse por separado o en cualquier subcombinación adecuada.

Tal como se utiliza en el presente documento, el término "alquilo" se refiere a un grupo hidrocarburo saturado de cadena lineal o ramificada. Los ejemplos de grupos alquilo incluyen metilo (Me), etilo (Et), propilo (por ejemplo, n-propilo e isopropilo), butil (por ejemplo, n-butilo, isobutilo, s-butilo, t-butilo), pentilo (por ejemplo, n-pentilo, isopentilo, neopentilo) y similares. Un grupo alquilo puede contener de 1 a aproximadamente 20, de 2 a aproximadamente 20, de 1 a aproximadamente 10, de 1 a aproximadamente 8, de 1 a aproximadamente 6, de 1 a aproximadamente 4, o de 1 a aproximadamente 3 átomos de carbono.

Tal como se utiliza en el presente documento, "alqueno" se refiere a un grupo alquilo que tiene uno o más dobles enlaces carbono-carbono. Los ejemplos de grupos alqueno incluyen etenilo, propenilo, butenilo, pentenilo, hexenilo, butadienilo, pentadienilo, hexadienilo, y similares.

Tal como se utiliza en el presente documento, "alquino" se refiere a un grupo alquilo que tiene uno o más triples enlaces carbono-carbono. Los ejemplos de grupos alquino incluyen etinilo, propinilo, butinilo, pentinilo, y similares.

Tal como se utiliza en el presente documento, "haloalquilo" se refiere a un grupo alquilo que tiene uno o más sustituyentes halógeno. Los ejemplos de grupos haloalquilo incluyen CF_3 , C_2F_5 , CHF_2 , CCl_3 , $CHCl_2$, C_2Cl_5 , y similares. Un grupo alquilo en el que todos los átomos de hidrógeno están reemplazados con átomos de halógeno puede denominarse "perhaloalquilo". Los grupos perhaloalquilo de ejemplo incluyen CF_3 y C_2F_5 .

Tal como se utiliza en el presente documento, "arilo" se refiere a hidrocarburos aromáticos monocíclicos o policíclicos tales como, por ejemplo, fenilo, naftilo, antraceno, fenantreno, indanilo, indenilo, y similares. En algunas formas de realización, los grupos arilo tienen de 6 a aproximadamente 18 átomos de carbono.

Tal como se utiliza en el presente documento, "cicloalquilo" se refiere a hidrocarburos cíclicos no aromáticos, incluidos grupos alquilo, alqueno y alquino ciclados. Los grupos cicloalquilo pueden incluir sistemas de anillo bi- o policíclicos y pueden contener opcionalmente insaturaciones. Los ejemplos de grupos cicloalquilo incluyen ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo, ciclopentenilo, ciclohexenilo, ciclohexadienilo, cicloheptatrienilo, norbornilo, norpinilo, norcarnilo, adamantilo, y similares. También se incluyen en la definición de cicloalquilo los restos que tienen uno o más anillos aromáticos condensados con (es decir, que tiene un enlace en común con) el anillo cicloalquilo, por ejemplo, benzoderivados de ciclopentano (indanilo), ciclohexano (tetrahidronaftilo), y similares. Los grupos cicloalquilo pueden tener de aproximadamente 3 a aproximadamente 20, de 3 a aproximadamente 12, o de 3 a aproximadamente 7 átomos de carbono.

Tal como se utiliza en el presente documento, los grupos "heteroarilo" son hidrocarburos aromáticos monocíclicos y policíclicos que tienen al menos un heteroátomo como miembro del anillo tal como azufre, oxígeno o nitrógeno. Los grupos heteroarilo incluyen, sin limitación, piridilo, N-oxopiridilo, pirimidinilo, N-oxopirimidinilo, pirazinilo, piridazinilo, triazinilo, naftiridinilo, furilo, quinolilo, isoquinolilo, tienilo, imidazolilo, tiazolilo, indolilo, pirrolilo, oxazolilo, benzofurilo, benzotienilo, benzotiazolilo, isoxazolilo, pirazolilo, triazolilo, tetrazolilo, indazolilo, 1,2,4-tiadiazolilo, isotiazolilo, benzotienilo, purinilo, carbazolilo, bencimidazolilo, 2,3-dihidrobenzofuranilo, 2,3-dihidrobenzotienilo, 2,3-dihidrobenzotienilo-S-óxido, 2,3-dihidrobenzotienilo-S-dióxido, y similares. En algunas formas de realización, los grupos heteroarilo pueden tener de 1 a aproximadamente 20 átomos de carbono, y en formas de realización adicionales, de aproximadamente 3 a aproximadamente 20 átomos de carbono. En algunas formas de realización, los grupos heteroarilo tienen de 1 a aproximadamente 4, de 1 a aproximadamente 3, ó de 1 a 2 heteroátomos. En algunas formas de realización, el grupo heteroarilo tiene de 5 a 50, de 5 a 20, de 5 a 14 o de 5 a 7 miembros en el anillo. En algunas formas de realización, el grupo heteroarilo es un grupo de 5, 6, 9 ó 10 miembros. En algunas formas de realización, el grupo heteroarilo contiene al menos un átomo de N en el anillo.

Tal como se utiliza en el presente documento, "heterocicloalquilo" se refiere a un hidrocarburo ciclado no aromático incluidos grupos alquilo, alqueno y alquino ciclados, en los que uno o más de los átomos de carbono que forman el anillo está reemplazado por un heteroátomo tal como un átomo de O, N o S. Los ejemplos de grupos heterocicloalquilo incluyen piperidinilo, pirrolidinilo, morfolino, tetrahidrofuranilo, y similares. También se incluyen en la definición de heterocicloalquilo los restos que tienen uno o más anillos aromáticos condensados con (es decir, que

tienen un enlace en común con) el anillo heterocíclico no aromático, por ejemplo ftalimidilo, naftalimidilo, diimidilo, piromelítico, ftalanilo y benzoderivados de heterociclos saturados tales como grupos indoleno e isoindoleno. En algunas formas de realización, el grupo heterocicloalquilo tiene de 3 a 20, de 3 a 14 ó de 3 a 7 miembros en el anillo.

5 Tal como se utiliza en el presente documento, "halo" o "halógeno" incluye fluoro, cloro, bromo y yodo.

Tal como se utiliza en el presente documento, "alcoxi" se refiere a un grupo O-alquilo. Los ejemplos de grupos alcoxi incluyen metoxi, etoxi, propoxi (por ejemplo, n-propoxi e isopropoxi), t-butoxi, y similares. "Haloalcoxi" se refiere a un grupo O-haloalquilo.

10 Tal como se utiliza en el presente documento, "arilalquilo" se refiere a un grupo alquilo sustituido por al menos un grupo arilo. Un ejemplo de grupo arilalquilo es bencilo.

15 Tal como se utiliza en el presente documento, "cicloalquilalquilo" se refiere a un grupo alquilo sustituido por al menos un grupo cicloalquilo.

Tal como se utiliza en el presente documento, "heteroarilalquilo" se refiere a un grupo alquilo sustituido por al menos un grupo heteroarilo.

20 Tal como se utiliza en el presente documento, "heterocicloalquilalquilo" se refiere a un grupo alquilo sustituido por al menos un grupo heterocicloalquilo.

Tal como se utiliza en el presente documento, "ariloxi" se refiere a -O-arilo.

25 Tal como se utiliza en el presente documento, "heteroariloxi" se refiere a -O-heteroarilo.

Tal como se utiliza en el presente documento, "cicloalquiloxi" se refiere a -O-cicloalquilo.

30 Tal como se utiliza en el presente documento, "heterocicloalquiloxi" se refiere a -O-heterocicloalquilo.

Tal como se utiliza en el presente documento, "alcoxialquilo" se refiere a un grupo alquilo sustituido por al menos un grupo alcoxi. Los ejemplos de grupos alcoxialquilo incluyen metoximetilo, metoxietilo, metoxipropilo y similares.

35 Tal como se utiliza en el presente documento, "haloalcoxialquilo" se refiere a un grupo alquilo sustituido por al menos un grupo haloalcoxi.

Tal como se utiliza en el presente documento, "arilalcoxialquilo" se refiere a un grupo alquilo sustituido por al menos un grupo ariloxi.

40 Tal como se utiliza en el presente documento, "cicloalquiloalquilo" se refiere a un grupo alquilo sustituido por al menos un grupo cicloalquilo.

45 Tal como se utiliza en el presente documento, "heteroariloxialquilo" se refiere a un grupo alquilo sustituido por al menos un grupo heteroariloxi.

Tal como se utiliza en el presente documento, "heterocicloalquiloalquilo" se refiere a un grupo alquilo sustituido por al menos un grupo heterocicloalquilo.

50 Tal como se utiliza en el presente documento, el término "amino" se refiere a NH₂. De forma similar, el término "alquilamino" se refiere a un grupo amino sustituido por un grupo alquilo, y el término "dialquilamino" se refiere a un grupo amino sustituido por dos grupos alquilo.

55 Tal como se utiliza en el presente documento, "sustituido" indica que al menos un átomo de hidrógeno de un grupo químico está sustituido por un resto que no es hidrógeno. Cuando un grupo químico en el presente documento está "sustituido" puede tener hasta la totalidad de la valencia de sustitución, siempre que el compuesto resultante sea un compuesto estable o una estructura estable; por ejemplo, un grupo metilo puede estar sustituido por 1, 2 ó 3 sustituyentes, un grupo metileno puede estar sustituido por 1 ó 2 sustituyentes, un grupo fenilo puede estar sustituido por 1, 2, 3, 4 ó 5 sustituyentes, y similares.

60 Los compuestos descritos en el presente documento pueden ser asimétricos (por ejemplo, con uno o más estereocentros). Se prevén todos los estereoisómeros, tales como enantiómeros y diastereómeros a menos que se indique lo contrario. Los compuestos de la presente invención que contienen átomos de carbono sustituidos asimétricamente pueden aislarse en formas racémicas u ópticamente activas. Los métodos sobre cómo preparar formas ópticamente activas a partir de materiales de partida ópticamente activos son conocidos en la técnica, tal como por resolución de mezclas racémicas o por síntesis estereoselectiva. Muchos isómeros geométricos de

65

olefinas, dobles enlaces C=N, y similares también pueden estar presentes en los compuestos descritos en el presente documento, y todos estos isómeros estables están contemplados en la presente invención. Los isómeros geométricos cis y trans de los compuestos de la presente invención se describen y pueden aislarse como una mezcla de isómeros o como formas isoméricas separadas.

5 La resolución de mezclas racémicas de compuestos puede llevarse a cabo mediante cualquiera de los numerosos métodos conocidos en la técnica. Un método de ejemplo incluye la recristalización fraccionada utilizando un "ácido de resolución quirál", que es un ácido orgánico formador de sales, ópticamente activo. Son agentes de resolución adecuados para los métodos de recristalización fraccionada, por ejemplo, ácidos ópticamente activos, tales como las formas D y L del ácido tartárico, ácido diacetiltartárico, ácido dibenzoiltartárico, ácido mandélico, ácido málico, ácido láctico o los diversos ácidos canforsulfónicos ópticamente activos, tal como el ácido β -canforsulfónico. Otros agentes de resolución adecuados para los métodos de cristalización fraccionada incluyen formas estereoisómeramente puras de α -metilbencilamina (por ejemplo, las formas S y R, o formas diastereoméricamente puras), 2-fenilglicinol, norefedrina, efedrina, N-metilefedrina, ciclohexiletamina, 1,2-diaminociclohexano, y similares.

10 La resolución de mezclas racémicas también puede llevarse a cabo por elución en una columna rellena con un agente de resolución ópticamente activo (por ejemplo, dinitrobenzoilfenilglicina). Un experto en la materia puede determinar la composición de disolvente de elución adecuada.

15 Los compuestos de la invención también pueden incluir formas tautómeras, tales como tautómeros ceto-enol. Las formas tautómeras pueden estar en equilibrio o estéricamente bloqueadas en una forma mediante sustitución apropiada.

20 Los compuestos de la invención también incluyen hidratos y solvatos.

25 Los compuestos de la invención también pueden incluir todos los isótopos de los átomos que aparecen en los compuestos intermedios o finales. Los isótopos incluyen aquellos átomos con el mismo número atómico pero diferentes números de masa. Por ejemplo, los isótopos del hidrógeno incluyen tritio y deuterio.

30 La expresión "farmacéuticamente aceptable" se emplea en el presente documento para referirse a aquellos compuestos, materiales, composiciones y/o formas de dosificación que, dentro del alcance del juicio médico, son adecuados para su uso en contacto con los tejidos de seres humanos y animales sin excesiva toxicidad, irritación, respuesta alérgica, u otro problema o complicación, acorde con una relación beneficio/riesgo razonable.

35 La presente invención también incluye sales farmacéuticamente aceptables de los compuestos descritos en el presente documento. Tal como se utiliza en el presente documento, "sales farmacéuticamente aceptables" se refiere a derivados de los compuestos descritos en los que el compuesto precursor se modifica convirtiendo un resto de base o ácido existente en su forma de sal. Los ejemplos de sales farmacéuticamente aceptables incluyen, pero no se limitan a, sales de ácidos orgánicos o minerales de restos básicos tales como aminas; sales orgánicas o alcalinas de restos ácidos tales como ácidos carboxílicos; y similares. Las sales farmacéuticamente aceptables de la presente invención incluyen las sales no tóxicas convencionales o las sales de amonio cuaternario del compuesto precursor formadas, por ejemplo, a partir de ácidos orgánicos o inorgánicos no tóxicos. Las sales farmacéuticamente aceptables de la presente invención pueden sintetizarse a partir del compuesto precursor que contiene un resto ácido o básico, mediante los métodos químicos convencionales. Generalmente, tales sales pueden prepararse haciendo reaccionar las formas de base o ácido libres de estos compuestos con una cantidad estequiométrica de la base o ácido apropiado en agua o en un disolvente orgánico, o en una mezcla de los dos; generalmente, resultan preferentes los medios no acuosos como éter, acetato de etilo, etanol, isopropanol o acetonitrilo. Se encuentran listas de sales adecuadas en Remington Pharmaceutical Sciences, 17^a ed., Mack Publishing Company, Easton, Pa, 1985, p. 1418 y Journal of Pharmaceutical Science, 66, 2(1977), cada uno de los cuales se incorpora en el presente documento por referencia en su totalidad.

40 La presente invención también incluye profármacos de los compuestos descritos en el presente documento. Tal como se utiliza en el presente documento, "profármacos" se refiere a cualquier vehículo unido covalentemente que libera el fármaco precursor activo cuando se administra a un sujeto mamífero. Los profármacos pueden prepararse modificando los grupos funcionales presentes en los compuestos de tal forma que las modificaciones se escindan en los compuestos precursores, ya sea en la manipulación rutinaria o *in vivo*. Los profármacos incluyen compuestos en los que los grupos hidroxilo, amino, sulfhidrilo o carboxilo están unidos a cualquier grupo que, al administrarse a un sujeto mamífero, se escinde para formar un grupo hidroxilo, amino, sulfhidrilo o carboxilo libre, respectivamente. Los ejemplos de profármacos incluyen, pero no se limitan a, derivados de acetato, formiato y benzoato de grupos funcionales alcohol y amina en los compuestos de la invención. La preparación y el uso de profármacos se analiza en T. Higuchi y V. Stella, "Pro-drugs as Novel Delivery Systems", vol. 14 de la serie A.C.S. Symposium Series, y en Bioreversible Carriers in Drug Design, ed. Edward B. Roche, American Pharmaceutical Association and Pergamon Press, 1987, ambos incorporados en el presente documento por referencia en su totalidad.

65 *Síntesis*

Los compuestos de la invención, incluidas sales, hidratos y solvatos de los mismos, pueden prepararse utilizando técnicas de síntesis orgánica conocidas y pueden sintetizarse según cualquiera de las numerosas vías de síntesis posibles.

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

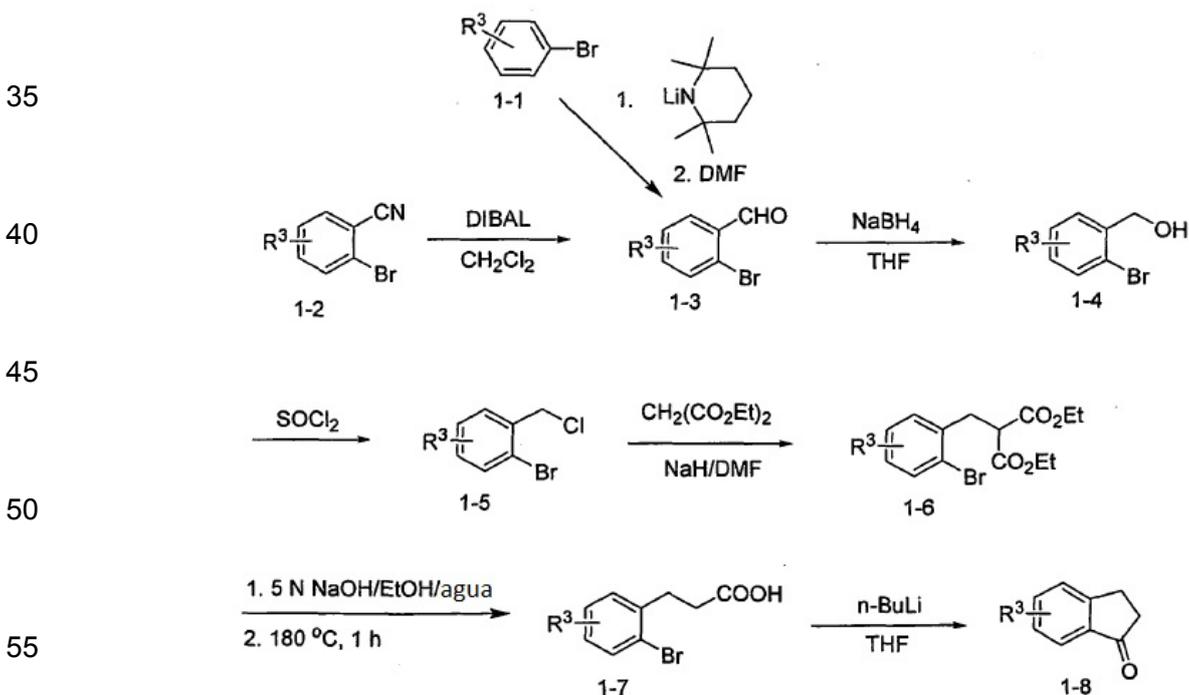
15 La preparación de los compuestos de la invención puede implicar la protección y desprotección de diversos grupos químicos. Un experto en la materia puede determinar fácilmente la necesidad de protección y desprotección, y la selección de los grupos protectores apropiados. La química de los grupos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

20 Las reacciones pueden monitorizarse según cualquier método adecuado conocido en la técnica. Por ejemplo, la formación de producto puede monitorizarse por medios espectroscópicos, tales como espectroscopía de resonancia magnética nuclear (por ejemplo, ^1H o ^{13}C), espectroscopia infrarroja, espectrofotometría (por ejemplo, UV-visible), o espectrometría de masas, o mediante cromatografía, tal como cromatografía líquida de alto
25 rendimiento (HPLC) y cromatografía en capa fina.

En los Esquemas 1-5 que se presentan más adelante se proporcionan ejemplos de vías de síntesis para los compuestos de la invención, en los que los miembros constituyentes de las fórmulas representadas se definen en el presente documento.

30

Esquema 1



60 Pueden sintetizarse compuestos intermedios de indanona de Fórmula 1-8 utilizando los procedimientos descritos en el Esquema 1. Por ejemplo, puede generarse el benzaldehído 1-3 por desprotonación del bromobenceno (1-1) con una base fuerte tal como 2,2,6,6-tetrametilpiperidina/n-butil-litio seguido de inactivación, tal como con DMF. Como alternativa, puede generarse el benzaldehído 1-3 por reducción del benzonitrilo (1-2) utilizando un agente reductor apropiado tal como hidruro de diisobutilaluminio (DIBAL). Después de la reducción del aldehído a alcohol utilizando un agente reductor adicional tal como borohidruro de sodio, puede convertirse el alcohol 1-4 resultante en un cloruro por tratamiento con un agente de cloración adecuado tal como cloruro de tionilo. El desplazamiento del cloruro 1-5 con malonato de dietilo utilizando una base adecuada (por ejemplo, hidruro de

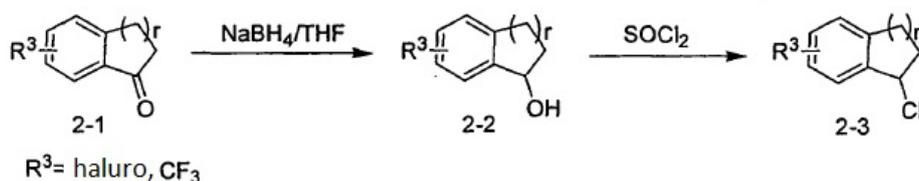
65

sodio) produce el diéster 1-6. La saponificación del diéster utilizando una base tal como hidróxido de sodio seguido de descarboxilación produce el ácido monocarboxílico 1-7. El tratamiento de 1-7 con un agente de ciclación apropiado tal como n-butil-litio proporciona el producto ciclado indan-1-ona 1-8.

5

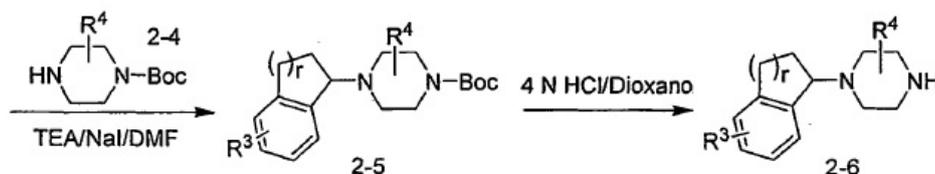
Esquema 2

10



15

20



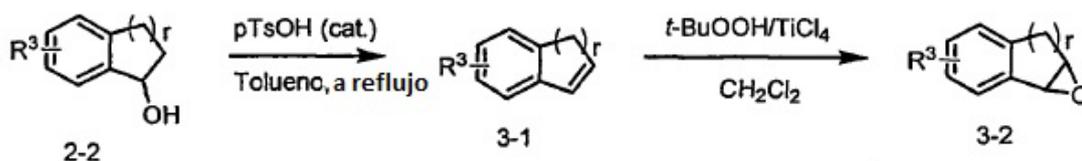
25

Pueden sintetizarse compuestos intermedios de Fórmula 2-6 utilizando los métodos descritos en el Esquema 2. Puede someterse un derivado de cetona de Fórmula 2-1 a una reducción utilizando un agente reductor adecuado tal como borohidruro de sodio, proporcionando el alcohol 2-2. Después de la conversión del alcohol en cloruro utilizando un reactivo de cloración apropiado tal como SOCl_2 , se hace reaccionar el cloruro 2-3 con un derivado de piperazina de Fórmula 2-4, proporcionando 2-5. La eliminación del grupo protector Boc utilizando un ácido tal como HCl 4N en dioxano da como resultado los compuestos intermedios de Fórmula 2-6.

30

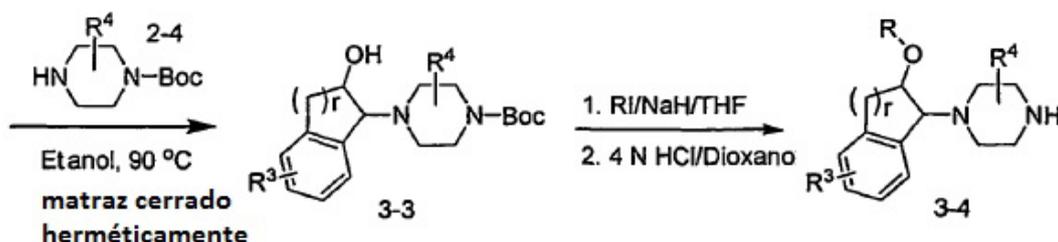
Esquema 3

35



40

45



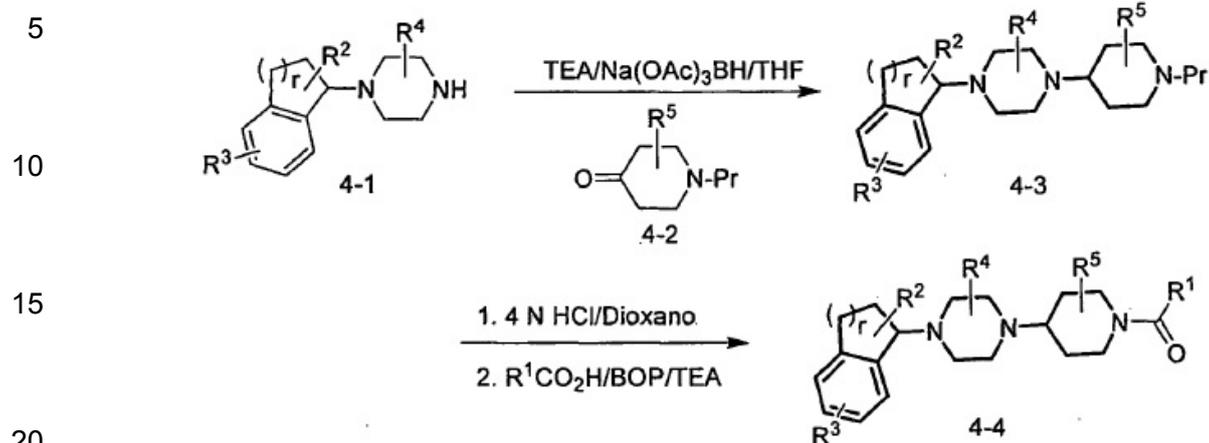
50

Pueden prepararse compuestos intermedios de Fórmula 3-4 utilizando una secuencia descrita en el Esquema 3. Se somete el alcohol intermedio 2-2 a una deshidratación en condiciones adecuadas (por ejemplo, p-TsOH, a reflujo en tolueno), proporcionando el indeno 3-1. La epoxidación utilizando un oxidante apropiado tal como hidroperóxido de *terc*-butilo produce el epóxido 3-2. La apertura del anillo del epóxido con un derivado de piperazina de Fórmula 2-4 proporciona 3-3. La alquilación del alcohol en 3-3 con un reactivo de alquilación tal como yoduro de alquilo (RI) seguido de la eliminación de Boc utilizando un ácido proporciona los compuestos intermedios de Fórmula 3-4 (en los que R es un grupo alquilo).

60

65

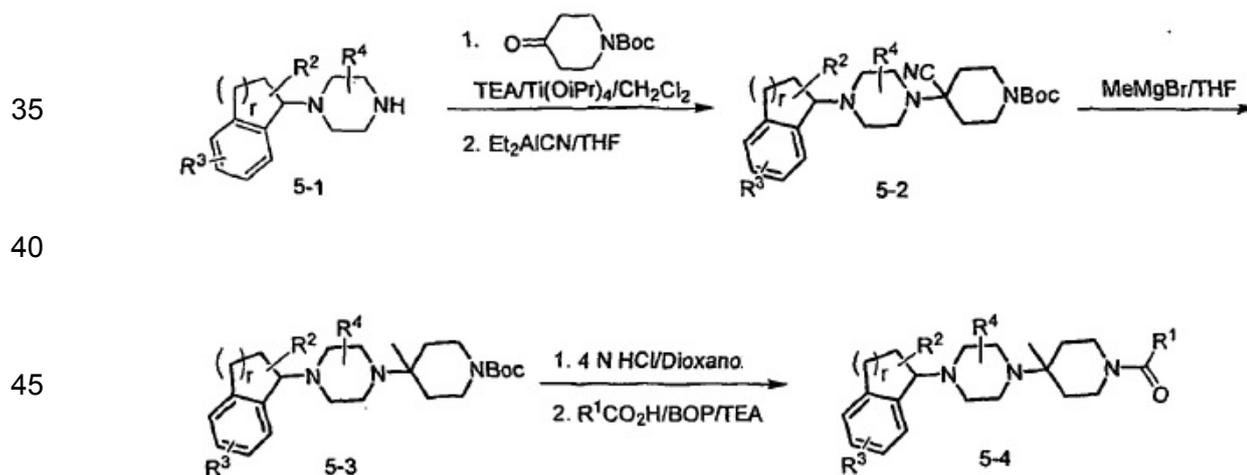
Esquema 4



25

Pueden prepararse compuestos de Fórmula 4-4 utilizando los procedimientos descritos en el Esquema 4. La reacción del derivado de piperazina de Fórmula 4-1 con la piperidina protegida de Fórmula 4-2 (Pr es un grupo protector amino tal como Boc) proporciona el derivado 4-3. Tras la eliminación del grupo protector amino (Pr) utilizando un reactivo adecuado (por ejemplo, un ácido tal como HCl 4N en dioxano), puede acoplarse la amina libre resultante con un ácido carboxílico utilizando un agente de acoplamiento adecuado tal como BOP para generar los compuestos de Fórmula 4-4.

Esquema 5



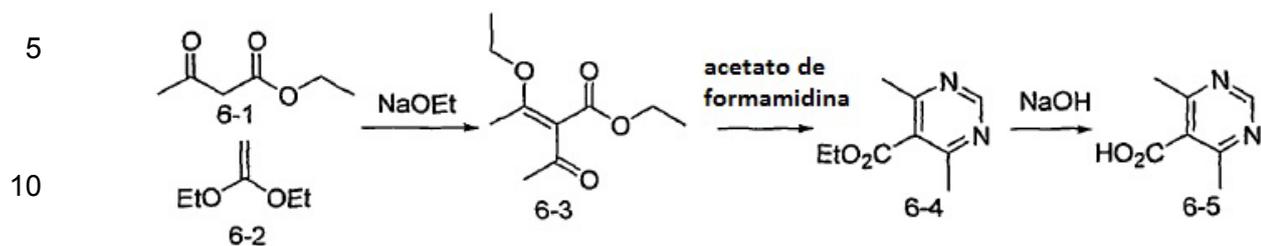
55

Pueden prepararse compuestos de Fórmula 5-4 utilizando los procedimientos descritos en el Esquema 5. La reacción del derivado de piperazina de Fórmula 5-1 con *tert*-butil-4-oxo-1-piperidincarboxilato seguido de tratamiento con cianuro de dietilaluminio da lugar al derivado de ciano 5-2. El desplazamiento del resto ciano con bromuro de metilmagnesio produce 5-3. Tras la eliminación del grupo Boc utilizando un ácido tal como HCl 4N en dioxano, puede acoplarse la amina resultante con un ácido carboxílico utilizando un agente de acoplamiento tal como BOP para generar los compuestos de Fórmula 5-4.

60

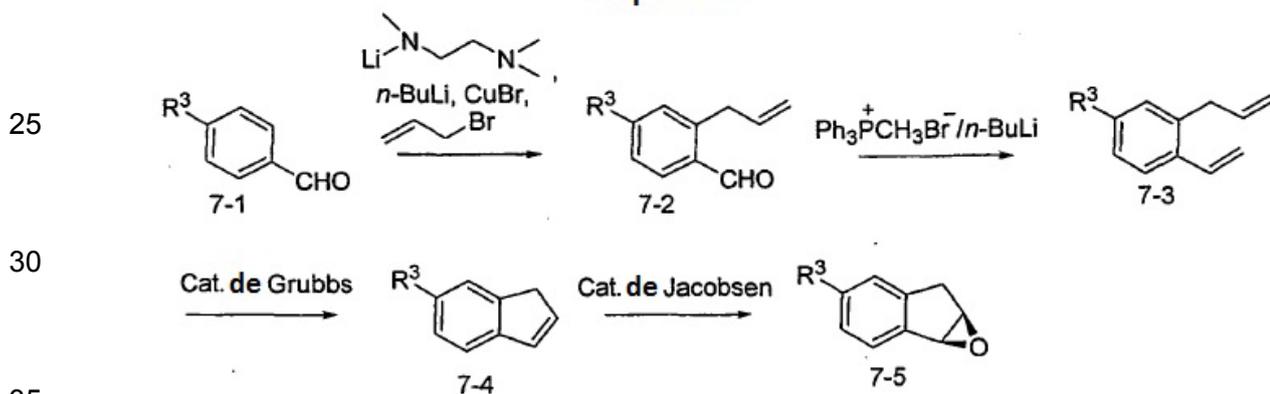
65

Esquema 6



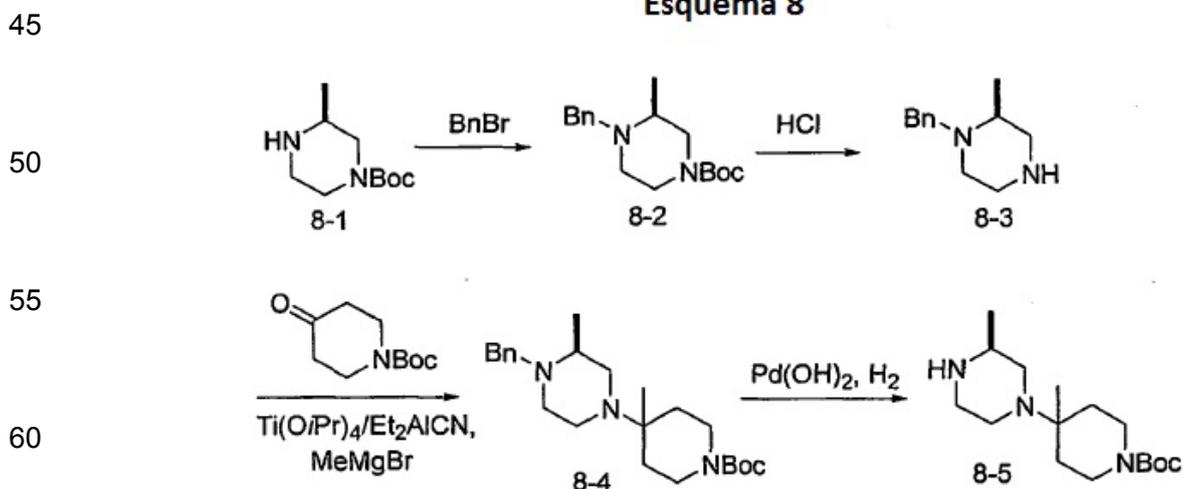
15 Pueden prepararse ácidos 4,6-dimetilpirimidina-5-carboxílicos (6-5) utilizando los procedimientos descritos en el Esquema 6. La reacción de acetoacetato de etilo con cetena dietilacetato en presencia de una base tal como etóxido de sodio da lugar al compuesto intermedio 6-3. La ciclación de 6-3 con acetato de formamidina proporciona el éster etílico 6-4 que se saponifica, proporcionando el ácido carboxílico 6-5.

Esquema 7



40 Como alternativa, pueden sintetizarse compuestos de Fórmula I utilizando los procedimientos descritos en los Esquemas 7-9. La litación de un derivado de benzaldehído 7-1 con *n*-butil-litio en presencia de *N,N,N'*-trimetiletano-1,2-diamina, seguido de inactivación con bromuro de alilo proporciona el derivado de alilo 7-2. Después de la conversión del aldehído en olefina por tratamiento con $\text{Ph}_3\text{PCH}_2\text{Br}/n\text{-BuLi}$, se cicla 7-3 utilizando catalizador de Grubbs, proporcionando el derivado de indeno 7-4. La epoxidación asimétrica utilizando catalizador de Jacobsen proporciona el epóxido 7-5.

Esquema 8



La alquilación de la 4-Boc-2-metilpiperazina 8-1 con bromuro de bencilo seguida de la eliminación del Boc utilizando un ácido tal como HCl, proporciona 8-3. El compuesto intermedio 8-3 puede convertirse en 8-4 utilizando

Como alternativa, pueden prepararse los compuestos de Fórmula I como se muestra en el Esquema 10. Puede 5
alquilarse un derivado de benzaldehído 7-1 por tratamiento con n-butil-litio en presencia de N,N,N'-trimetiletano-1,2-diamina seguido de inactivación con acroleína. El semiacetal 10-1 resultante puede 10
convertirse en una olefina por tratamiento con $\text{Ph}_3\text{PCH}_2\text{Br}/\text{n-butil-litio}$. La ciclación utilizando catalizador de Grubbs da lugar al derivado 3-hidroxi-indeno 10-3 que puede someterse a oxidación utilizando un oxidante tal como clorocromato de piridinio (PCC). La adición de Michael del compuesto intermedio 8-5 a la cetona 10-4 resultante 15
proporciona el compuesto intermedio 10-5. Después de la reducción de la cetona a alcohol, puede lograrse la alquilación con R^9I utilizando una base tal como hidruro de sodio. La eliminación de Boc seguido de acoplamiento con $\text{R}^1\text{CO}_2\text{H}$ utilizando un agente de acoplamiento tal como EDCI/HOBt proporciona los compuestos de Fórmula 10-7. 20

Métodos

En algunas formas de realización, los compuestos de la invención pueden modular la actividad de uno o más 15
receptores de quimiocinas. El término "modular" se refiere a la capacidad de aumentar o disminuir la actividad de un receptor. Por consiguiente, los compuestos de la invención pueden utilizarse en métodos de modulación de un receptor de quimiocinas poniendo en contacto el receptor con uno cualquiera o más de los compuestos o composiciones descritas en el presente documento. En algunas formas de realización, los compuestos de la 20
presente invención pueden actuar como inhibidores de los receptores de quimiocinas. En formas de realización adicionales, los compuestos de la invención pueden utilizarse para modular la actividad de un receptor de quimiocinas en un individuo que necesita la modulación del receptor, administrando una cantidad moduladora de un compuesto de Fórmula I.

En algunas formas de realización, los compuestos de la invención pueden unirse a un receptor de quimiocinas 25
de tal manera que bloqueen o inhiban la unión de ligandos endógenos y otros ligandos de los receptores de quimiocinas. En algunas formas de realización, los compuestos de la invención pueden bloquear o inhibir la unión de ligandos exógenos incluidas proteínas virales implicadas en la entrada del virus en las células que expresan el receptor de quimiocinas. Por consiguiente, los compuestos de la invención pueden bloquear la entrada del virus e 30
inhibir la infección viral. En algunas formas de realización, los compuestos de la invención pueden inhibir la infección por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH), por ejemplo, bloqueando la interacción de un receptor de quimiocinas (por ejemplo, CCR5) con la glicoproteína120 (gp120) de VIH.

Los receptores de quimiocinas que modulan y/o a los que se unen los presentes compuestos, incluyen cualquier receptor de quimiocinas. En algunas formas de realización, el receptor de quimiocinas pertenece a la 35
familia de receptores de quimiocinas CC, incluidos, por ejemplo, CCR1, CCR2, CCR3, CCR4, CCR5, CCR6, CCR7 CCR8. En algunas formas de realización, el receptor de quimiocinas es CCR2. En algunas formas de realización, el receptor de quimiocinas es CCR5.

Los compuestos de la invención pueden ser selectivos. Por "selectivo" se entiende que el compuesto se une a 40
o inhibe un receptor de quimiocinas con mayor afinidad o potencia, respectivamente, en comparación con al menos otro receptor de quimiocinas.

Los compuestos de la invención pueden ser ligandos selectivos de CCR5, lo que significa que los compuestos 45
de la invención pueden unirse a CCR5 con mayor afinidad que a otro receptor de quimiocinas tal como al menos uno de entre CCR1, CCR2, CCR3, CCR4, CCR6, CCR7 y CCR8. En algunas formas de realización, los compuestos de la invención presentan selectividad de unión por CCR5 frente a CCR2. En algunas formas de realización, los compuestos de la invención presentan selectividad de unión por CCR5 frente a CCR1. En algunas formas de 50
realización, los compuestos de la invención presentan selectividad de unión por CCR5 frente a cualquier otro CCR. La selectividad puede ser al menos aproximadamente 10 veces, al menos aproximadamente 20 veces, al menos aproximadamente 50 veces, al menos aproximadamente 100 veces, al menos aproximadamente 200 veces, al menos aproximadamente 500 veces o al menos aproximadamente 1.000 veces mayor. En algunas formas de 55
realización, los compuestos de la invención tienen una afinidad de unión por CCR5 al menos aproximadamente 10 veces, al menos aproximadamente 20 veces, al menos aproximadamente 50 veces, al menos aproximadamente 100 veces, al menos aproximadamente 200 veces, al menos aproximadamente 500 veces o al menos aproximadamente 1.000 veces mayor que la afinidad de unión por CCR1, CCR2 o cualquier otro receptor de quimiocinas. La afinidad de unión puede medirse conforme a los métodos rutinarios en la técnica, tal como conforme a los ensayos proporcionados en el presente documento.

En algunas formas de realización, los compuestos de la invención pueden ser inhibidores selectivos de CCR5, 60
lo que significa que los compuestos de la invención pueden inhibir la actividad de CCR5 con mayor potencia que al menos otro receptor de quimiocinas, tal como, por ejemplo, CCR1, CCR2, CCR3, CCR4, CCR6, CCR7 y CCR8. En algunas formas de realización, los compuestos de la invención tienen selectividad para la inhibición de CCR5 frente a CCR2. En algunas formas de realización, los compuestos de la invención tienen selectividad para la inhibición de CCR5 frente a CCR1. En algunas formas de realización, los compuestos de la invención tienen selectividad para la 65
inhibición de CCR5 frente a cualquier otro CCR. La selectividad puede ser al menos aproximadamente 10 veces, al menos aproximadamente 20 veces, al menos aproximadamente 50 veces, al menos aproximadamente 100 veces, al

menos aproximadamente 200 veces, al menos aproximadamente 500 veces o al menos aproximadamente 1.000 veces mayor. En algunas formas de realización, los compuestos de la invención tienen una afinidad para la inhibición de CCR5 al menos aproximadamente 10 veces, al menos aproximadamente 20 veces, al menos aproximadamente 50 veces, al menos aproximadamente 100 veces, al menos aproximadamente 200 veces, al menos aproximadamente 500 veces o al menos aproximadamente 1.000 veces mayor que la afinidad de unión por CCR1, CCR2 o cualquier otro receptor de quimiocinas. La potencia del inhibidor puede medirse conforme a los métodos rutinarios en la técnica, tal como según los ensayos proporcionados en el presente documento.

Otro aspecto de la presente invención se refiere a métodos de tratamiento de un trastorno o enfermedad asociada con los receptores de quimiocinas en un individuo (por ejemplo, un paciente) administrando al individuo que necesita tal tratamiento una dosis o cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de la presente invención o una composición farmacéutica del mismo. Una enfermedad asociada con los receptores de quimiocinas puede incluir cualquier enfermedad, trastorno o afección que esté directa o indirectamente relacionada con la expresión o actividad de los receptores de quimiocinas. Una enfermedad asociada con los receptores de quimiocinas también puede incluir cualquier enfermedad, trastorno o afección que pueda prevenirse, mejorarse o curarse modulando la actividad de los receptores de quimiocinas. Una enfermedad asociada con los receptores de quimiocinas puede incluir adicionalmente cualquier enfermedad, trastorno o afección que se caracterice por la unión de un agente infeccioso tal como un virus o una proteína viral con un receptor de quimiocinas. En algunas formas de realización, la enfermedad asociada con los receptores de quimiocinas es una enfermedad asociada con el receptor CCR5 tal como la infección por VIH.

Las enfermedades, trastornos y afecciones asociadas a los receptores de quimiocinas de ejemplo incluyen la inflamación y las enfermedades inflamatorias, los trastornos inmunitarios y las infecciones virales. Las enfermedades inflamatorias de ejemplo incluyen enfermedades que tienen un componente inflamatorio, tales como el asma, la rinitis alérgica, la reestenosis, la aterosclerosis, la esclerosis múltiple, la enfermedad de Crohn, la colitis ulcerosa, las enfermedades pulmonares por hipersensibilidad, la neumonitis por hipersensibilidad, las neumonías eosinófilas, la hipersensibilidad retardada, el asma, la enfermedad pulmonar intersticial (ILD) (por ejemplo, la fibrosis pulmonar idiopática, o la ILD asociada con artritis reumatoide, lupus eritematoso sistémico, espondilitis anquilosante, esclerosis sistémica, síndrome de Sjogren, polimiositis o dermatomiositis) y similares. Los trastornos inmunitarios de ejemplo incluyen la artritis reumatoide, la artritis psoriásica, el lupus eritematoso sistémico, la miastenia grave, la diabetes juvenil; la glomerulonefritis, la tiroiditis autoinmunitaria, el rechazo de órganos trasplantados incluidos el rechazo de aloinjertos y la enfermedad de injerto contra hospedador. Las infecciones virales de ejemplo incluyen la infección por VIH.

Tal como se utiliza en el presente documento, la expresión "poner en contacto" se refiere a juntar los restos indicados en un sistema *in vitro* o en un sistema *in vivo*. Por ejemplo, "poner en contacto" el receptor de quimiocinas con un compuesto de la invención incluye administrar un compuesto de la presente invención a un individuo o paciente, tal como un ser humano, que tiene un receptor de quimiocinas, así como, por ejemplo, introducir un compuesto de la invención en una muestra que contiene una preparación celular o purificada que contiene el receptor de quimiocinas.

Tal como se utiliza en el presente documento, los términos "individuo" o "paciente", utilizados indistintamente, se refieren a cualquier animal, incluidos los mamíferos, preferentemente ratones, ratas, otros roedores, conejos, perros, gatos, cerdos, vacas, ovejas, caballos o primates, y lo más preferentemente seres humanos.

Tal como se utiliza en el presente documento, la expresión "cantidad terapéuticamente eficaz" se refiere a la cantidad de compuesto activo o agente farmacéutico que provoca la respuesta biológica o médica en un tejido, sistema, animal, individuo o ser humano, buscada por un investigador, veterinario, médico u otro especialista, que incluye una o más de las siguientes:

- (1) prevenir la enfermedad, por ejemplo, prevenir una enfermedad, afección o trastorno en un individuo que puede estar predispuesto a la enfermedad, afección o trastorno pero que todavía no experimenta o presenta la patología o sintomatología de la enfermedad;
- (2) inhibir la enfermedad, por ejemplo, inhibir una enfermedad, afección o trastorno en un individuo que experimenta o presenta la patología o sintomatología de la enfermedad, afección o trastorno (es decir, detener el desarrollo ulterior de la patología y/o sintomatología) tal como estabilizar la carga viral en el caso de una infección viral; y
- (3) mejorar la enfermedad, por ejemplo, mejorar una enfermedad, afección o trastorno en un individuo que experimenta o presenta la patología o sintomatología de la enfermedad, afección o trastorno (es decir, revertir la patología y/o sintomatología), tal como reducir la carga viral en el caso de una infección viral.

Pueden utilizarse uno o más agentes farmacéuticos adicionales tales como, por ejemplo, antivirales, anticuerpos, antiinflamatorios y/o inmunosupresores en combinación con los compuestos de la presente invención para el tratamiento de enfermedades, trastornos o afecciones relacionadas los receptores de quimiocinas. Los

agentes pueden combinarse con los presentes compuestos en una forma de dosificación unitaria, o los agentes pueden administrarse simultáneamente o secuencialmente como formas de dosificación separadas.

5 Los antivirales adecuados contemplados para su uso en combinación con los compuestos de la presente invención pueden comprender inhibidores nucleósidos y nucleótidos de la transcriptasa inversa (NRTI), inhibidores no nucleósidos de la transcriptasa inversa (NNRTI), inhibidores de proteasas y otros fármacos antivirales.

10 Los NRTI adecuados de ejemplo incluyen zidovudina (AZT), didanosina (ddI), zalcitabina (ddC), estavudina (d4T), lamivudina (3TC); abacavir (1592U89), adefovir dipivoxil [bis(POM)-PMEA], lobucavir (BMS-180194), BCH-10652, emitricitabina [(-)-FTC], beta-L-FD4 (también llamada beta-L-D4C y denominada beta-L-2',3'-dicleoxi-5-fluoro-citideno), DAPD, ((-)-beta-D-2,6,-diamino-purina dioxolano) y lodenosina (FddA).

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

20 Los inhibidores proteasas adecuados típicos incluyen saquinavir (Ro 31-8959), ritonavir (ABT-538), indinavir (MK-639), nelfnavir (AG-1343), amprenavir (141W94), lasinavir (BMS-234475), DMP-450, BMS-2322623, ABT-378 y AG-1549.

Otros antivirales incluyen hidroxiourea, ribavirina, IL-2, IL-12, pentafusida y Yissum Project N° 11607.

25 En algunas formas de realización, los antiinflamatorios o analgésicos contemplados para su uso en combinación con los compuestos de la presente invención pueden comprender, por ejemplo, un agonista opiáceo, un inhibidor de lipooxigenasa tal como un inhibidor de 5-lipooxigenasa, un inhibidor de ciclooxigenasa tal como un inhibidor de ciclooxigenasa-2, un inhibidor de interleucinas tal como un inhibidor de interleucina-1, un antagonista de NNMA, un inhibidor del óxido nítrico o un inhibidor de la síntesis del óxido nítrico, un agente antiinflamatorio no esteroideo o un agente antiinflamatorio supresor de citocinas, por ejemplo, tal como acetaminofeno, aspirina, codeína, fentanilo, ibuprofeno, indometacina, ketorolaco, morfina, naproxeno, fenacetina, piroxicam, un analgésico esteroideo, sufentanilo, sunlindac, tenidap, y similares. De forma similar, los presentes compuestos pueden administrarse con un analgésico; un potenciador tal como cafeína, un antagonista de H2, simeticona, hidróxido de aluminio o magnesio; un descongestionante tal como fenilefrina, fenilpropanolamina, pseudoefedrina, oximetazolina, epinefrina, nafazolina, xilometazolina, propilhexedrina o levo-desoxiefedrina; un antitusivo tal como codeína, hidrocodona, caramifeno, carbetapentano o dextrometorfano; un diurético; y un antihistamínico sedante o no sedante.

35 En algunas formas de realización, los agentes farmacéuticos contemplados para su uso en combinación con los compuestos de la presente invención pueden comprender (a) antagonistas de VLA-4 tales como los descritos en los documentos EE.UU. 5.510.332, W095/15973, W096/01644, W096/06108, W096/20216, W096/229661, W096/31206, W096/4078, W097/030941, W097/022897, WO 98/426567, W098/53814, W098/53817, W098/538185, W098/54207 y W098/58902; (b) esteroides tales como beclometasona, metilprednisolona, betametasona, prednisona, dexametasona e hidrocortisona; (c) inmunosupresores tales como ciclosporina, tacrolimus, rapamicina y otros inmunosupresores de tipo FK506; (d) antihistamínicos (antagonistas de histamina-H1) tales como bromofeniramina, clorfeniramina, dexclorfeniramina, triprolidina, clemastina, difenhidramina, difenilpiralina, tripelennamina, hidroxizina, metdilazina, prometazina, trimeprazina, azatadina, ciproheptadina, antazolina, feniramina, pirilamina, astemizol, terfenadina, loratadina, cetirizina, fexofenadina, descarboetoxiloratadina, y similares; (e) antiasmáticos no esteroideos tales como terbutalina, metaproterenol, fenoterol, isoetarina, albuterol, bitolterol, pirbuterol, teofilina, cromolina de sodio, atropina, bromuro de ipratropio, antagonistas de leucotrienos (por ejemplo, zafirlukast, montelukast, pranlukast, iralukast, pobilukast, SKB-106.203), inhibidores de la biosíntesis de leucotrienos (por ejemplo, zileuton, BAY-1005); (f) antiinflamatorios no esteroideos (AINES), tales como los derivados del ácido propiónico (por ejemplo, alminoprofeno, benoxaprofeno, ácido buclóxico, carprofeno, fenbufeno, fenoprofeno, fluprofeno, flurbiprofeno, ibuprofeno, indoprofeno, ketoprofeno, miroprofeno, naproxeno, oxaprozina, pirprofeno, pranoprofeno, suprofeno, ácido tiaprofénico y tiopropofeno), derivados del ácido acético (por ejemplo, indometacina, acemetacina, alclofenaco, clidanaco, diclofenaco, fenclorfenaco, ácido fenclózico, fentiazaco, furofenac, ibufenaco, isoxepaco, oxpinaco, sulindac, tiopinaco, tolmetina, zidometacina y zomepirac), derivados del ácido fenámico (ácido flufenámico, ácido meclofenámico, ácido mefenámico, ácido niflúmico y ácido tolfenámico), derivados del ácido bifenilcarboxílico (diflunisal y flufenisal), oxicams (isoxicam, nifoxicam, sudoxicam y tenoxicam), salicilatos (ácido acetilsalicílico, sulfasalazina) y las pirazolonas (apazona, bezpipiperilón, fepazona, mofebutazona, oxifenbutazona, fenilbutazona); (g) inhibidores de la ciclooxigenasa-2 (COX-2); (h) inhibidores de la fosfodiesterasa de tipo IV (PDE-IV); (i) otros antagonistas de los receptores de quimiocinas, especialmente CXCR-4, CCRI, CCR2, CCR3 y CCR5; (j) reductores del colesterol tales como inhibidores de la HMG-CoA reductasa (lovastatina, simvastatina y pravastatina, fluvastatina, atorvastatina, y otras estatinas), secuestrantes (colestiramina y colestipol), ácido nicotínico, derivados del ácido fenofibrico (gemfibrozil, clofibrat, fenofibrato y benzafibrato), y probucol; (k) antidiabéticos tales como insulina, sulfonilureas, biguanidas (metformina), inhibidores de la U-glucosidasa (acarbosa) y glitazonas (troglitazona y pioglitazona); (l) preparaciones de interferón beta (interferón beta-1 α , interferón beta-1 β); (m) otros compuestos tales como ácidos aminosalicílicos, antimetabolitos tales como azatioprina y 6-mercaptopurina,

y agentes citotóxicos quimioterapéuticos contra el cáncer. Puede modificarse la relación ponderal entre el compuesto de la presente invención y el segundo principio activo, en función de la dosis eficaz de cada ingrediente.

Formulaciones farmacéuticas y formas farmacéuticas

5 Cuando se emplean como productos farmacéuticos, los compuestos de Fórmula I pueden administrarse en forma de composiciones farmacéuticas. Estas composiciones pueden prepararse de una manera bien conocida en la técnica farmacéutica, y pueden administrarse por diversas vías, en función de si se desea un tratamiento local o sistémico y de la zona a tratar. La administración puede ser tópica (incluida oftálmica y a las membranas mucosas incluidas la administración intranasal, vaginal y rectal), pulmonar (por ejemplo, por inhalación o insuflación de polvos o aerosoles, incluida mediante nebulizador; intratraqueal, intranasal, epidérmica y transdérmica), ocular, oral o parenteral. Los métodos para la administración ocular pueden incluir la administración tópica (colirio), inyección subconjuntival, periocular o intravítrea o introducción mediante catéter de globo o insertos oftálmicos que se colocan quirúrgicamente en el saco conjuntival. La administración parenteral incluye inyección o infusión intravenosa, intraarterial, subcutánea, intraperitoneal o intramuscular; o la administración intracraneal, por ejemplo, intratecal o intraventricular. La administración parenteral puede ser en forma de una dosis única en bolo, o puede ser, por ejemplo, mediante una bomba de perfusión continua. Las formulaciones y composiciones farmacéuticas para la administración tópica pueden incluir parches transdérmicos, pomadas, lociones, cremas, geles, gotas, supositorios, aerosoles, líquidos y polvos. Pueden ser necesarios o deseables vehículos, bases acuosas, en polvo u oleosas, espesantes y similares, farmacéuticos convencionales.

La presente invención también incluye composiciones farmacéuticas que contienen, como principio activo, uno o más de los compuestos de la Fórmula I anteriormente indicada en combinación con uno o más vehículos farmacéuticamente aceptables. Al preparar las composiciones de la invención, el principio activo se mezcla por lo general con un excipiente, se diluye mediante un excipiente o se encierra dentro de un vehículo de ese tipo en forma de, por ejemplo, una cápsula, sobrecito, papel u otro recipiente. Cuando el excipiente hace las veces de diluyente, puede ser un material sólido, semi-sólido o líquido, que actúa como vehículo o medio para el principio activo. Por lo tanto, las composiciones pueden estar en forma de comprimidos, píldoras, polvos, grageas, sobrecitos, obleas, elixires, suspensiones, emulsiones, soluciones, jarabes, aerosoles (como sólido o en un medio líquido), pomadas que contienen, por ejemplo, hasta un 10% en peso del compuesto activo, cápsulas blandas y duras de gelatina, supositorios, soluciones inyectables estériles y polvos envasados estériles.

Al preparar una formulación, puede molerse el compuesto activo, proporcionando el tamaño de partícula apropiado antes de combinarlo con los demás ingredientes. Si el compuesto activo es sustancialmente insoluble, puede molerse hasta un tamaño de partícula inferior a malla 200. Si el compuesto activo es sustancialmente soluble en agua, el tamaño de partícula puede ajustarse mediante molienda, proporcionando una distribución sustancialmente uniforme en la formulación, por ejemplo, aproximadamente malla 40.

Algunos ejemplos de excipientes adecuados incluyen lactosa, dextrosa, sacarosa, sorbitol, manitol, almidones, goma de acacia, fosfato de calcio, alginatos, tragacanto, gelatina, silicato de calcio, celulosa microcristalina, polivinilpirrolidona, celulosa, agua, jarabe y metilcelulosa. Las formulaciones pueden incluir adicionalmente: lubricantes tales como talco, estearato de magnesio y aceite mineral; humectantes; emulsionantes y agentes de suspensión; conservantes tales como metil- y propilhidroxibenzoatos; edulcorantes; y saporíferos. Las composiciones de la invención pueden formularse de manera que proporcionen una liberación rápida, sostenida o retardada del principio activo tras la administración al paciente, empleando procedimientos conocidos en la técnica.

Las composiciones pueden formularse en una forma de dosificación unitaria, conteniendo cada dosis de aproximadamente 5 mg a aproximadamente 100 mg, más habitualmente de aproximadamente 10 mg a aproximadamente 30 mg, del principio activo. La expresión "formas de dosificación unitaria" se refiere a unidades físicamente discretas adecuadas como dosificaciones unitarias para sujetos humanos y otros mamíferos, conteniendo cada unidad una cantidad predeterminada de material activo calculada para producir el efecto terapéutico deseado, en asociación con un excipiente farmacéutico adecuado.

El compuesto activo puede ser eficaz en un amplio intervalo de dosificación y se administra generalmente en una cantidad farmacéuticamente eficaz. Sin embargo, se entenderá que la cantidad del compuesto realmente administrada por lo general será determinada por un médico, según las circunstancias pertinentes, incluidas la afección a tratar, la vía de administración elegida, el compuesto exacto administrado, la edad, el peso y la respuesta del propio paciente, la gravedad de los síntomas del paciente, y similares.

Para preparar composiciones sólidas tales como comprimidos, el principio activo principal se mezcla con un excipiente farmacéutico para formar una composición de preformulación sólida que contiene una mezcla homogénea de un compuesto de la presente invención. Cuando se hace referencia a estas composiciones de preformulación como homogéneas, el principio activo se dispersa por lo general de manera uniforme en toda la composición de manera que la composición pueda subdividirse fácilmente en formas de dosificación unitarias igualmente eficaces tales como comprimidos, píldoras y cápsulas. A continuación, se subdivide esta preformulación sólida en formas de

dosificación unitarias del tipo descrito anteriormente que contienen, por ejemplo, de 0,1 mg a aproximadamente 500 mg del principio activo de la presente invención.

5 Los comprimidos o píldoras de la presente invención pueden recubrirse o prepararse de otro modo, proporcionando una forma de dosificación que proporcione la ventaja de una acción prolongada. Por ejemplo, el comprimido o la píldora pueden comprender un componente de dosificación interno y un componente de dosificación externo, estando el último en forma de envoltura sobre el primero. Los dos componentes pueden estar separados por una capa entérica que sirve para resistir la desintegración en el estómago y permite que el componente interno pase intacto al duodeno o que se retarde su liberación. Pueden utilizarse diversos materiales para tales recubrimientos o capas entéricas, incluyendo tales materiales varios ácidos poliméricos y mezclas de ácidos poliméricos con materiales tales como goma laca, alcohol cetílico y acetato de celulosa.

10 Las formas líquidas en las que los compuestos y composiciones de la presente invención pueden incorporarse para su administración por vía oral o mediante inyección incluyen soluciones acuosas, jarabes adecuadamente aromatizados, suspensiones acuosas u oleosas, y emulsiones aromatizadas con aceites comestibles tales como aceite de semilla de algodón, aceite de sésamo, aceite de coco, o aceite de cacahuete, así como elixires y vehículos farmacéuticos similares.

15 Las composiciones para inhalación o insuflación incluyen soluciones y suspensiones en disolventes orgánicos o acuosos farmacéuticamente aceptables, o mezclas de los mismos, y polvos. Las composiciones líquidas o sólidas pueden contener excipientes farmacéuticamente aceptables adecuados tal como se ha descrito anteriormente. En algunas formas de realización, las composiciones se administran por vía respiratoria oral o nasal para un efecto local o sistémico. Las composiciones pueden nebulizarse utilizando gases inertes. Las soluciones nebulizadas pueden respirarse directamente desde el dispositivo de nebulización o puede fijarse el dispositivo de nebulización a una mascarilla tipo tienda facial o a un respirador de presión positiva intermitente. Las composiciones en solución, en suspensión o en polvo pueden administrarse por vía oral o por vía nasal desde dispositivos que suministren la formulación de manera apropiada.

20 La cantidad de compuesto o composición administrada a un paciente variará en función de lo que se esté administrando, el propósito de la administración, tal como profilaxis o tratamiento, el estado del paciente, la forma de administración, y similares. En las aplicaciones terapéuticas, las composiciones pueden administrarse a un paciente que ya padece una enfermedad en una cantidad suficiente para curar o al menos detener parcialmente los síntomas de la enfermedad y sus complicaciones. Las dosis eficaces dependerán del estado patológico que se esté tratando, así como del juicio del médico a cargo en función de factores tales como la gravedad de la enfermedad, la edad, el peso y el estado general del paciente, y similares.

25 Las composiciones administradas a un paciente pueden estar en forma de las composiciones farmacéuticas descritas anteriormente. Estas composiciones pueden esterilizarse mediante técnicas de esterilización convencionales, o pueden esterilizarse por filtración. Las soluciones acuosas pueden envasarse para su uso tal cual, o liofilizarse, combinándose la preparación liofilizada con un vehículo acuoso estéril antes de su administración. El pH de las preparaciones de compuesto por lo general será de entre 3 y 11, más preferentemente de 5 a 9, y lo más preferentemente de 7 a 8. Se entenderá que el uso de algunos de los excipientes, vehículos o estabilizantes anteriormente indicados dará como resultado la formación de sales farmacéuticas.

30 La dosificación terapéutica de los compuestos de la presente invención puede variar, por ejemplo, según el uso concreto para el cual se realiza el tratamiento, la manera de administración del compuesto, la salud y el estado del paciente, y el juicio del médico prescriptor. La proporción o concentración de un compuesto de la invención en una composición farmacéutica puede variar en función de varios factores, incluidos la dosificación, las características químicas (por ejemplo, hidrofobicidad) y la vía de administración. Por ejemplo, los compuestos de la invención pueden proporcionarse en una solución tamponada fisiológica acuosa que contenga de aproximadamente un 0,1% a aproximadamente un 10% p/v del compuesto para administración parenteral. Algunos intervalos de dosis típicos son de aproximadamente 1 µg/kg a aproximadamente 1 g/kg de peso corporal al día. En algunas formas de realización, el intervalo de dosis es de aproximadamente 0,01 mg/kg a aproximadamente 100 mg/kg de peso corporal al día. Es probable que la dosificación dependa de variables tales como el tipo y el grado de evolución de la enfermedad o trastorno, el estado general de salud del paciente concreto, la eficacia biológica relativa del compuesto seleccionado, la formulación del excipiente y su vía de administración. Las dosis eficaces pueden extrapolarse a partir de las curvas de respuesta a la dosis derivadas de sistemas de ensayo en modelos animales o *in vitro*.

35 Los compuestos de la invención también pueden formularse en combinación con uno o más principios activos adicionales que pueden incluir cualquier agente farmacéutico tal como antivirales, anticuerpos, inmunosupresores, antiinflamatorios y similares. En algunas formas de realización, los compuestos de la invención se formulan en combinación con uno o más antivirales, incluidos inhibidores de proteasas y otros agentes utilizados para el tratamiento anti-VIH.

60 *Compuestos marcados y métodos de ensayo*

Otro aspecto de la presente invención se refiere a compuestos marcados radioactivamente de Fórmula I que serían útiles no sólo en la obtención de radioimágenes sino también en ensayos, tanto *in vitro* como *in vivo*, para localizar y cuantificar el receptor de quimiocinas en las muestras de tejidos, incluidas las de seres humanos, y para identificar ligandos de los receptores de quimiocinas mediante la unión de inhibición de un compuesto marcado radiactivamente. Por consiguiente, la presente invención incluye ensayos de receptores de quimiocinas que contienen tales compuestos marcados radiactivamente.

La presente invención incluye adicionalmente compuestos de Fórmula I marcados isotópicamente. Un compuesto "marcado isotópicamente" o "marcado radiactivamente" es un compuesto de la invención en el que uno o más átomos están reemplazados o sustituidos por un átomo con una masa atómica o un número másico diferente de la masa atómica o del número másico que se encuentra normalmente en la naturaleza (es decir, de origen natural). Los radionucleidos adecuados que pueden incorporarse en los compuestos de la presente invención incluyen, pero no se limitan a, ^2H (también escrito como D de deuterio), ^3H (también escrito como T de tritio), ^{11}C , ^{13}C , ^{14}C , ^{13}N , ^{15}N , ^{15}O , ^{17}O , ^{18}O , ^{18}F , ^{35}S , ^{36}Cl , ^{82}Br , ^{75}Br , ^{76}Br , ^{77}Br , ^{123}I , ^{124}I , ^{125}I y ^{131}I . El radionucleido que se incorpore en los presentes compuestos marcados radioactivamente dependerá de la aplicación concreta de ese compuesto marcado radiactivamente. Por ejemplo, para los ensayos de competición y marcaje de los receptores de quimiocinas *in vitro*, serán generalmente más útiles los compuestos que incorporen ^3H , ^{14}C , ^{82}Br , ^{125}I , ^{131}I , ^{35}S o ^{125}I . Para las aplicaciones de obtención de radioimágenes serán generalmente más útiles ^{11}C , ^{18}F , ^{125}I , ^{123}I , ^{124}I , ^{131}I , ^{75}Br , ^{76}Br o ^{77}Br .

Se entiende que un "compuesto marcado" o "compuesto marcado radiactivamente" es un compuesto que ha incorporado al menos un radionucleido. En algunas formas de realización el radionucleido está seleccionado del grupo que consiste de ^3H , ^{14}C , ^{125}I , ^{35}S y ^{82}Br .

Los métodos de síntesis para incorporar radioisótopos en los compuestos orgánicos son aplicables a los compuestos de la invención y son bien conocidos en la técnica.

Puede utilizarse un compuesto de la invención marcado radiactivamente en un ensayo de cribado para identificar/evaluar los compuestos. En términos generales, puede evaluarse un compuesto recién sintetizado o identificado (es decir, un compuesto de ensayo) para determinar su capacidad para reducir la unión del compuesto marcado radiactivamente de la invención al receptor de quimiocinas. Por consiguiente, la capacidad de un compuesto de ensayo para competir con el compuesto marcado radiactivamente por la unión al receptor de quimiocinas se correlaciona directamente con su afinidad de unión.

Kits

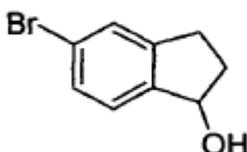
La presente invención también incluye kits farmacéuticos útiles, por ejemplo, en el tratamiento o la prevención de enfermedades o trastornos asociados con quimiocinas, tales como la infección por VIH, que incluye uno o más recipientes que contienen una composición farmacéutica que comprende una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de Fórmula I. Tales kits pueden incluir adicionalmente, si se desea, uno o más de diversos componentes convencionales de un kit farmacéutico, tales como, por ejemplo, recipientes con uno o más vehículos farmacéuticamente aceptables, recipientes adicionales, etc., como resultará evidente para los expertos en la materia. También pueden incluirse en el kit instrucciones, ya sea como prospectos o como etiquetas, que indiquen las cantidades de los componentes a administrar, directrices para la administración y/o directrices para mezclar los componentes.

La invención se describirá con mayor detalle por medio de ejemplos específicos. Los siguientes ejemplos se ofrecen con fines ilustrativos y no pretenden limitar en modo alguno la invención. Los expertos en la materia reconocerán fácilmente diversos parámetros no críticos que pueden cambiarse o modificarse para producir esencialmente los mismos resultados.

EJEMPLOS

Ejemplo 1

5-({4-[(3S)-4-(5-Bromo-2,3-dihidro-1H-inden-1-il)-3-metilpiperazin-1-il]-4-metilpiperidin-1-il}carbonil)-4,6-dimetilpirimidina

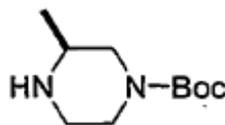


Etapa A

5-Bromo-1-indanol

5 A una solución de 5-bromo-1-indanona (2,0 g, 9,5 mmol) en THF (20 ml) se añadió NaBH_4 (0,5 g, 12,8 mmol). Después de agitar a temperatura ambiente durante toda la noche, se inactivó la solución mediante adición de agua. Se extrajo dos veces la solución resultante con EtOAc. Las capas de EtOAc combinadas se secaron sobre Na_2SO_4 y se concentraron a vacío, proporcionando 2,0 g del compuesto del título como un sólido. MS calculada para $\text{C}_9\text{H}_9\text{BrO}$: $(\text{M}+\text{H})^+$ 212,9; encontrada 194,9 $(\text{M}+\text{H}-\text{H}_2\text{O})^+$, 197,0 $(\text{M}+\text{H}-\text{H}_2\text{O})^+$.

10



15

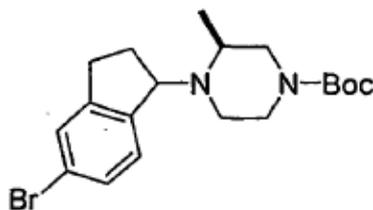
Etapa B

20 *tert*-butil (3*S*)-3-metilpiperazina-1-carboxilato

25 A una solución de (2*S*)-2-metilpiperazina (20,0 g, 0,200 mol) en cloruro de metileno (300 ml) y trietilamina (20,4 g, 0,202 mol) se añadió, gota a gota, una solución de dicarbonato de di-*tert*-butil (44,0 g, 0,202 mol) en CH_2Cl_2 (100 ml) durante 5 horas. Se lavó la mezcla con agua, salmuera, y a continuación se secó sobre MgSO_4 y se concentró. La cromatografía en columna sobre sílice (MeOH en EtOAc al 10%-20%) proporcionó 32,0 g (80%) del compuesto del título como un aceite.

25

30



35

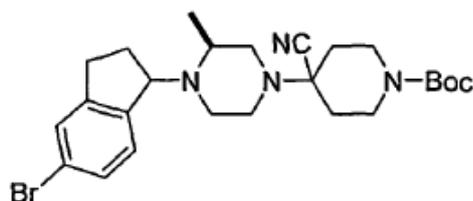
Etapa C

40 *tert*-butil (3*S*)-4-[(5-bromo-2,3-dihidro-1*H*-inden-1-il)-3-metilpiperazina-1-carboxilato

45 Se disolvió el 5-bromo-1-indanol (1,0 g, 4,7 mmol) de la Etapa A en cloruro de tionilo (10 ml). Después de agitar a temperatura ambiente durante 2 horas, se concentró a vacío la solución. Se recogió el resto en DMF (10 ml). Se añadieron a la mezcla *tert*-butil (3*S*)-3-metilpiperazina-1-carboxilato (0,94 g, 4,7 mmol), NaI (2 g, 13 mmol) y trietilamina (1,5 ml, 10 mmol). Se agitó la solución resultante a 70°C durante toda la noche. Después de enfriar a temperatura ambiente, se añadió agua. Se extrajo dos veces la solución con EtOAc. Las capas de EtOAc combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre MgSO_4 y se concentraron. La cromatografía en columna sobre sílice (EtOAc en hexano al 50%) proporcionó dos isómeros. Isómero 1 (isómero rápido): 0,36 g; MS calculada para $\text{C}_{19}\text{H}_{27}\text{BrN}_2\text{O}_2$ $(\text{M}+\text{H})^+$ 395; encontrada 395,1; 397,0. Isómero 2 (isómero lento): 0,33 g; MS encontrada 395,1; 397,0.

45

50



55

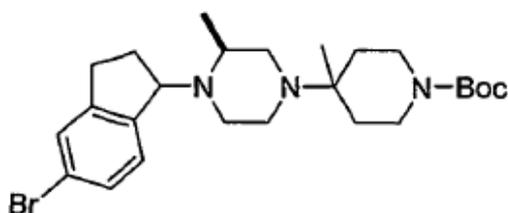
60

Etapa D

65 *tert*-butil 4-[(3*S*)-4-(5-bromo-2,3-dihidro-1*H*-inden-1-il)-3-metilpiperazina-1-il]-4-cianopiperidina-1-carboxilato

65

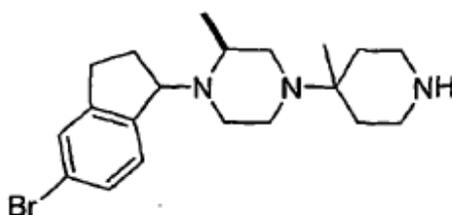
Se disolvió el isómero 1 de la Etapa C (0,33 g, 0,83 mmol) en HCl 4N en dioxano (4 ml). Después de agitar a temperatura ambiente durante 2 horas, se concentró la solución. Se recogió el resto en CH₂Cl₂ (5 ml). Se le añadieron *tert*-butil 4-oxo-1-piperidincarboxilato (0,17 g, 0,85 mmol), Ti(Oi-Pr)₄ (0,87 ml) y trietilamina (0,6 ml). Se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante toda la noche y se eliminaron los volátiles a vacío. Se disolvió el resto en THF (5 ml). Se añadió a la mezcla una solución 1,0 M de cianuro de dietilaluminio (1 ml). Se agitó la solución resultante a 30°C durante 5 horas y se concentró, proporcionando el compuesto del título bruto (0,32 g) que se utilizó para la siguiente reacción sin purificación. MS calculada para C₂₅H₃₅BrN₄O₂: (M+H)⁺ 503; encontrada 503,1; 505,1.



Etapa E

tert-butil 4-[(3*S*)-4-(5-bromo-2,3-dihidro-1*H*-inden-1-il)-3-metilpiperazin-1-il]-4-metilpiperidina-1-carboxilato

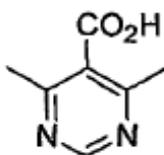
A una solución de *tert*-butil 4-[(3*S*)-4-(5-bromo-2,3-dihidro-1*H*-inden-1-il)-3-metilpiperazin-1-il]-4-cianopiperidina-1-carboxilato (0,32 g, 0,64 mmol) en THF (2 ml) se añadió una solución 3 M de bromuro de metilmagnesio (1,1 ml, 3,3 mmol). Después de agitar a temperatura ambiente durante toda la noche, se concentró la solución. La purificación sobre sílice (hexano/EtOAc, 2:1) proporcionó el compuesto del título (0,25 g). MS calculada para C₂₅H₃₇BrN₃O₂: (M+H)⁺ 491; encontrada 491,2; 494,2.



Etapa F

(2*S*)-1-(5-bromo-2,3-dihidro-1*H*-inden-1-il)-2-metil-4-(4-metilpiperidin-4-il)piperazina

Se disolvió el compuesto intermedio obtenido en la etapa E (0,23 g) en una solución de HCl 4N en dioxano (3 ml). Después de agitación a temperatura ambiente durante 2 horas, se concentró la solución, proporcionando el compuesto del título como una sal triclorhidrato (0,23 g). MS calculada para C₂₀H₃₀BrN₃: (M+H)⁺ 392; encontrada 392,2; 394,2.



Etapa G

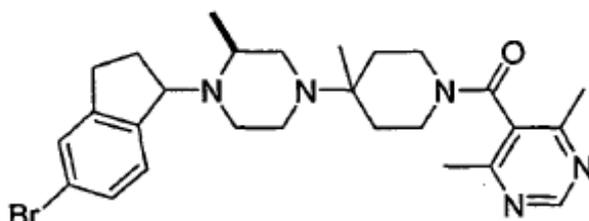
Ácido 4,6-dimetilpirimidina-5-carboxílico

2-acetil-3-etoxibut-2-enoato de etilo. Se cargó un matraz de 4 bocas de 5 litros equipado con un agitador mecánico, un condensador, un termopozo, un embudo de adición y una entrada de N₂, con acetoacetato de etilo (493,1 g, 483 ml, 3,7931 mol, 1,0 equiv.) y etóxido de sodio (3,1 g, 0,046 moles, 1,2% en moles). Se añadió cetena dietilacetato (880,0 g, 1.000 ml, 7,5862 mol, 2,0 equiv.) durante 1 hora manteniendo la temperatura de reacción a < 22°C mediante enfriamiento externo. Cuando se terminó la adición, se calentó la mezcla de reacción a 85°C ± 5°C

durante 7,5 horas. Se enfrió la mezcla de reacción de color amarillo pardo a temperatura ambiente y se agitó durante toda la noche. Gran parte de los componentes de bajo punto de ebullición [EtOH, EtOAc, Me(OEt)₃] se separaron en un evaporador rotatorio (temperatura del baño de ~65°C). Se destiló el aceite residual de color amarillo-naranja, recogiendo la fracción con punto de ebullición 100°C-107°C (1,8-2,1 Torr), proporcionando 675,2 g (89%) de producto como un líquido amarillo.

4,6-Dimetilpirimidina-5-carboxilato de etilo. Se mezclaron 2-acetil-3-etoxibut-2-enoato de etilo (10,7 g, 0,0537 mol), acetato de formamidina (5,6 g, 0,054 mol) y etóxido de sodio (2,7 M en etanol, 20,0 ml) en etanol (30 ml) y se agitó la mezcla a 90°C durante 4 horas. Se enfrió la mezcla de reacción, se inactivó con agua y se concentró. Se purificó el material bruto mediante cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice, eluyendo con acetato de etilo/hexano al 10%, 50%, proporcionando el producto deseado (7,4 g, 76%) como un aceite de color amarillo. MS (EI) 181,1 (M+1). ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 8,97 (s, 1H), 4,44 (q, 2H), 2,56 (s, 6H), 1,42 (t, 3H).

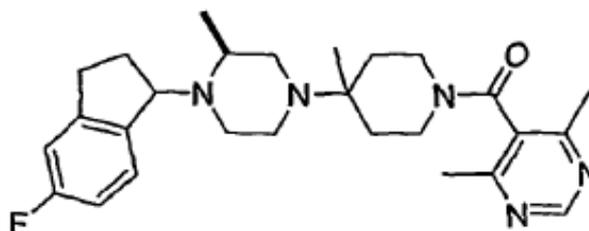
Ácido 4,6-Dimetil-pirimidina-5-carboxílico. Se mezcló 4,6-dimetilpirimidina-5-carboxilato de etilo (10,9 g, 0,0605 mol) con una solución de hidróxido de sodio (4,0 g, 0,10 mol) en agua (70 ml). Se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante toda la noche. Se acidificó la reacción acuosa utilizando ácido clorhídrico concentrado, y a continuación se concentró a sequedad. A este resto, se añadió acetona (100 ml). Se separó por filtración el cloruro de sodio insoluble y se lavó con metanol (100 ml). Se concentró el filtrado a sequedad. Se lavó el resto con ACN, proporcionando 8,5 g (92%) de producto como un sólido. MS (EI) 153,1 (M+1). ¹H RMN (400 MHz, CD₃OD) δ (ppm) 8,89 (s, 1H), 2,56 (s, 6H).



Etapa H

5-({4-[(3S)-4-(5-bromo-2,3-dihidro-1H-inden-1-il)-3-metilpiperazin-1-il]-4-metilpiperidin-1-il}carbonil)-4,6-dimetilpirimidina

A una solución de triclorhidrato de (2S)-1-(5-bromo-2,3-dihidro-1H-inden-1-il)-2-metil-4-(4-metilpiperidin-4-il)piperazina (30 mg, 0,06 mmol) y ácido 4,6-dimetilpirimidina-5-carboxílico (9 mg, 0,06 mmol) en DMF (2 ml) se añadió hexafluorofosfato de benzotriazol-1-iloxitris(dimetilamino)fosfonio (30 mg, 0,06 mmol) seguido de trietilamina (30 mg, 0,3 mmol). Después de agitación a temperatura ambiente durante 5 horas, se diluyó la mezcla con EtOAc y una solución de Na₂CO₃ en agua. Se separó la capa orgánica, se lavó varias veces con agua, se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró. La purificación en HPLC de fase inversa y liofilización dio el producto final como una sal de TFA (20 mg). MS calculada para C₂₇H₃₆BrN₅O: (M+H)⁺ 526; encontrada 526,1; 528,1.



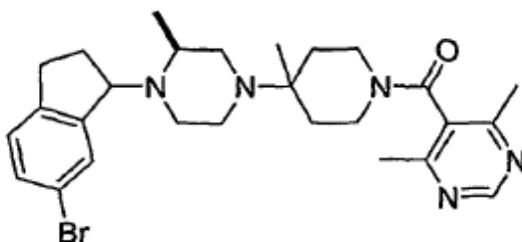
Ejemplo 2

5-({4-[(3S)-4-(5-fluoro-2,3-dihidro-1H-inden-1-il)-3-metilpiperazin-1-il]-4-metilpiperidin-1-il}carbonil)-4,6-dimetilpirimidina

Este compuesto se preparó básicamente como se describe en el Ejemplo 1 utilizando materiales de partida apropiados. MS calculada para C₂₇H₃₆FN₅O: (M+H)⁺ 466; encontrada 466,2.

5

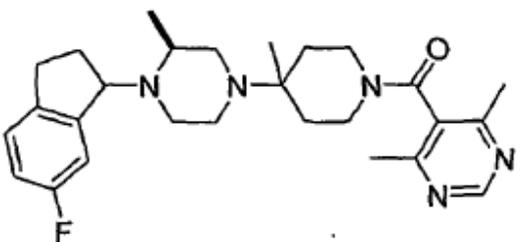
10

15 **Ejemplo 3**
5-({4-[(3S)-4-(6-Bromo-2,3-dihidro-1H-inden-1-il)-3-metilpiperazin-1-il]-4-metilpiperidin-1-il}carbonil)-4,6-dimetilpirimidina

20 Este compuesto se preparó básicamente como se describe en el Ejemplo 1 utilizando materiales de partida apropiados. MS calculada para $C_{27}H_{36}BrN_5O$: $(M+H)^+$ 526; encontrada 526,1; 528,1.

25

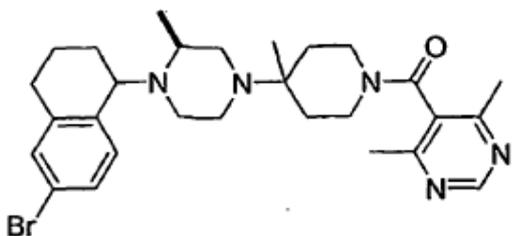
30

35 **Ejemplo 4**
5-({4-[(3S)-4-(6-fluoro-2,3-dihidro-1H-inden-1-il)-3-metilpiperazin-1-il]-4-metilpiperidin-1-il}carbonil)-4,6-dimetilpirimidina

40 Este compuesto se preparó básicamente como se describe en el Ejemplo 1 utilizando materiales de partida apropiados. MS calculada para $C_{27}H_{36}FN_5O$: $(M+H)^+$ 466; encontrada 466,2.

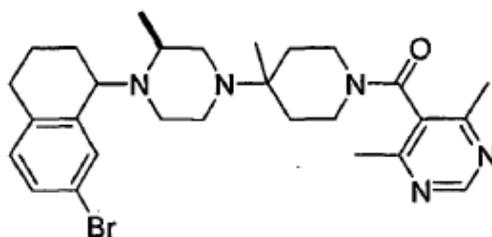
45

50

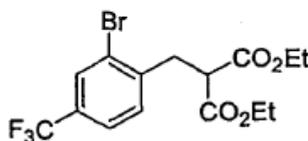
55 **Ejemplo 5**
5-({4-[(3S)-4-(6-bromo-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-il)-3-metilpiperazin-1-il]-4-metilpiperidin-1-il}carbonil)-4,6-dimetilpirimidina

60 Este compuesto se preparó básicamente como se describe en el Ejemplo 1 utilizando materiales de partida apropiados. MS calculada para $C_{28}H_{38}BrN_5O$: $(M+1)^+$ 540; encontrada 540,2; 542,1.

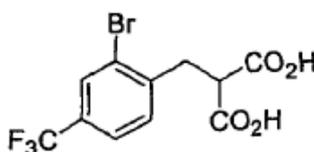
65

**Ejemplo 6****5-({4-[(3S)-4-(7-Bromo-1,2,3,4-tetrahydronaftalen-1-il)-3-metilpiperazin-1-il]-4-metilpiperidin-1-il}carbonil)-4,6-dimetilpirimidina**

Este compuesto se preparó básicamente como se describe en el Ejemplo 1 utilizando materiales de partida apropiados. MS calculada para $C_{28}H_{38}BrN_5O$: $(M+H)^+$ 540; encontrada 540,2; 542,1.

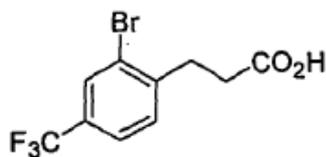
Ejemplo 7**4,6-Dimetil-5-[(4-metil-4-[(3S)-3-metil-4-[6-(trifluorometil)-2,3-dihidro-1H-inden-1-il]piperazin-1-il]piperidin-1-il}carbonil]pirimidina***Etapa A**[2-bromo-4-(trifluorometil)bencil]malonato de dietilo*

A una suspensión de hidruro de sodio (1,4 g, 58 mmol) en DMF (37 ml) a 10°C se añadió, gota a gota, malonato de etilo (14 g, 88 mmol). Después de la adición se agitó la mezcla durante 1 hora a temperatura ambiente. Se le añadió lentamente una solución de 2-bromo-1-(clorometil)-4-(trifluorometil)benceno (10,0 g, 36,6 mmol) en DMF (20 ml). Después de agitación a temperatura ambiente durante toda la noche, se vertió la mezcla en agua helada (300 ml). Se extrajo dos veces la solución resultante con éter. Se lavaron los extractos combinados con agua y salmuera, se secaron sobre $MgSO_4$ y se concentraron. La cromatografía en columna sobre sílice (EtOAc en hexanos al 5%-10%) proporcionó el compuesto del título como un aceite (13,5 g, 93%). MS calculada para $C_{15}H_{16}BrF_3O_4$: $(M+H)^+$ 397; encontrada 397,0; 399,0.

*Etapa B**Ácido 2-Bromo-4-(trifluorometil)bencil]malónico*

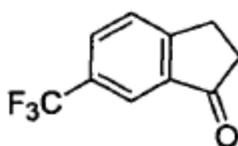
A una solución de [2-bromo-4-(trifluorometil)bencil]malonato de dietilo (13,5 g, 34 mmol) en etanol (60 ml) y agua (28 ml) se añadió una solución 5M de hidróxido de sodio en agua (20 ml). Después agitación a temperatura ambiente durante toda la noche, se eliminó el etanol a vacío. Se diluyó la solución acuosa mediante adición de más agua y se extrajo dos veces con éter. La capa de agua resultante se acidificó a pH=3 con HCl concentrado y se extrajo 3 veces con éter. Las capas de éter combinadas se lavaron con agua y salmuera, se secaron sobre $MgSO_4$ y se concentraron, proporcionando el compuesto del título como un sólido blanco (9,8 g, 84%). MS calculada para $C_{11}H_8BrF_3O_4$: $(M+H)^+$ 341; encontrada 363 $(M+Na)^+$.

5

*Etapa C*10 *Ácido 3-[2-Bromo-4-(trifluorometil)fenil]propanoico*

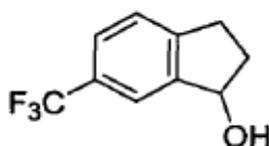
15 Se calentó ácido [2-Bromo-4-(trifluorometil)encil]malónico (9,80 g, 28,7 mmol) en un matraz de fondo redondo a 180°C y se continuó el calentamiento a 180°C durante 1,5 horas. Después de enfriar a temperatura ambiente, se disolvió el sólido en éter. La solución resultante se secó sobre MgSO₄ y se concentró. Se lavó el sólido con hexano, proporcionando el compuesto del título (7,20 g, 85%). MS calculada para C₁₀H₈BrF₃O₂: (M+H)⁺ 297; encontrada 297,0; 299,0.

20

25 *Etapa D**6-(Trifluorometil)indan-1-ona*

30 A una solución de ácido 3-[2-bromo-4-(trifluorometil)fenil]propanoico (6,40 g, 21,5 mmol) en THF (300 ml) y hexano (80 ml) a -78°C, se añadió una solución 2,5 M de n-butil-litio en hexano (19 ml). Después de agitar durante 15 minutos, se vertió la mezcla en una solución de HCl 2N (150 ml). Se separaron las dos capas y se extrajo la capa acuosa con éter. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con una solución de NaHCO₃, agua, salmuera, se secaron sobre MgSO₄ y se concentraron. La cromatografía en columna sobre sílice (EtOAc en hexano al 10%-20%) proporcionó el compuesto del título (2,2 g, 51%) como un aceite. MS calculada para C₁₀H₇F₃O: (M+H)⁺ 201; encontrada 201,0.

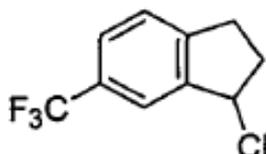
40

45 *Etapa E**6-(Trifluorometil)indan-1-ol*

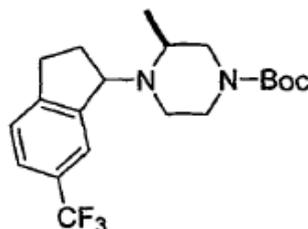
50 A una solución de 6-(trifluorometil)indan-1-ona (2,20 g, 11 mmol) en THF (30 ml) se añadió borohidruro de sodio (0,50 g, 13 mmol). Después de agitación durante 30 minutos, se añadió lentamente metanol (10 ml). Se continuó la agitación durante 2 horas. Se interrumpió la reacción mediante adición de una solución acuosa de cloruro de amonio. Se separaron las dos capas y se extrajo la capa acuosa con éter. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua, salmuera, se secaron sobre MgSO₄ y se concentraron. La cromatografía en columna sobre sílice (EtOAc en hexano al 10%-15%) dio el compuesto del título (1,52 g, 68%) como un aceite. MS calculada para C₁₀H₉F₃O: (M+H)⁺ 203; encontrada 185,0 (M-H₂O+1)⁺.

55

60

*Etapa F*65 *1-Cloro-6-(trifluorometil)indano*

Se disolvió 6-(Trifluorometil)indan-1-ol (1,52 g, 7,5 mmol) en cloruro de tionilo (15 ml). Después de agitación a temperatura ambiente durante 2 horas, se concentró a vacío la solución, proporcionando el compuesto del título (1,5 g, 90%).



5

10

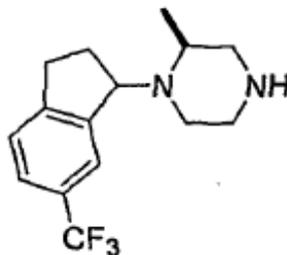
15 *Etapa G*

tert-Butil (3*S*)-3-Metil-4-[6-(trifluorometil)-2,3-dihidro-1*H*-inden-1-*il*]piperazina-1-carboxilato

20

Se agitó una solución de 1-cloro-6-(trifluorometil)indano (1,52 g, 6,89 mmol), *tert*-butil (3*S*)-3-metilpiperazina-1-carboxilato (2,1 g, 10 mmol), yoduro de sodio (3 g, 20 mmol) y trietilamina (3 g, 30 mmol) en DMF (20 ml) a 60°C durante toda la noche. Después de enfriar a temperatura ambiente, se añadió agua. Se extrajo dos veces la solución resultante con EtOAc. Se lavaron los extractos combinados con agua y salmuera, se secaron sobre MgSO₄ y se concentraron. La cromatografía en columna sobre sílice (EtOAc en hexano al 10%-30%) proporcionó dos isómeros. Isómero 1: 0,52 g (aceite pardo). MS calculada para C₂₀H₂₇F₃N₂O₂: (M+H)⁺ 385; encontrada 385,2. Isómero 2: 0,41 g (aceite de color pardo). MS: (M+H)⁺ 385,2

25



30

35

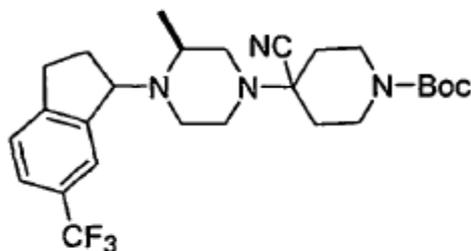
40 *Etapa H*

(2*S*)-2-Metil-1-[6-(trifluorometil)-2,3-dihidro-1*H*-inden-1-*il*]piperazina

40

Se disolvió *tert*-Butil (3*S*)-3-metil-4-[6-(trifluorometil)-2,3-dihidro-1*H*-inden-1-*il*]piperazina-1-carboxilato (isómero 1 de la Etapa G, 0,52 g, 1,4 mmol) en una solución 4M de HCl en 1,4-dioxano (10 ml). Después de agitación a temperatura ambiente durante 2 horas, se concentró a vacío la solución, proporcionando el compuesto del título como una sal diclorhidrato (0,48 g, 100%). MS calculada para C₁₅H₁₉F₃N₂: (M+H)⁺ 285; encontrada 285,1.

45



50

55

60 *Etapa I*

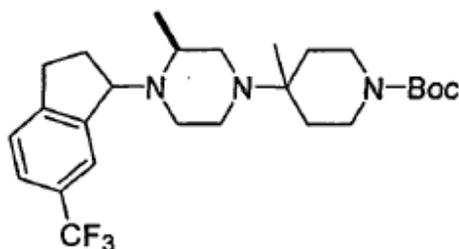
tert-Butil 4-Ciano-4-((3*S*)-3-metil-4-[6-(trifluorometil)-2,3-dihidro-1*H*-inden-1-*il*]piperazin-1-*il*)piperidina-1-carboxilato

60

Se disolvió diclorhidrato de (2*S*)-2-Metil-1-[6-(trifluorometil)-2,3-dihidro-1*H*-inden-1-*il*]piperazina (0,38 g, 1,3 mmol) en diclorometano. La solución se lavó con solución saturada de NaHCO₃, se secó sobre MgSO₄ y se concentró. Se recogió el resto en diclorometano (20 ml). Se le añadieron *tert*-butil 4-oxo-1-piperidincarboxilato (0,32 g, 1,6 mmol) y tetraisopropóxido de titanio (0,8 g, 3 mmol). Se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante toda la noche y se concentró a vacío. Se recogió el resto en THF (20 ml). Se añadió cianuro de dietilaluminio (0,18 g,

65

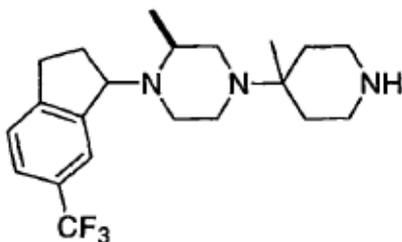
1,6 mmol). Después de agitación a temperatura ambiente durante 5 horas, se inactivó la solución mediante adición de agua (3 ml). Se filtró la solución resultante a través de Celite y se lavó varias veces el Celite con diclorometano. Se secó el filtrado sobre MgSO_4 y se concentró, proporcionando el compuesto del título (0,72 g, 98%) como un aceite viscoso de color pardo. MS calculada para $\text{C}_{26}\text{H}_{35}\text{F}_3\text{N}_4\text{O}_2$: $(\text{M}+\text{H})^+$ 493; encontrada 493,2.



Etapa J

terc-Butil 4-Metil-4-((3S)-3-metil-4-[6-(trifluorometil)-2,3-dihidro-1H-inden-1-il]piperazin-1-il)piperidina-1-carboxilato

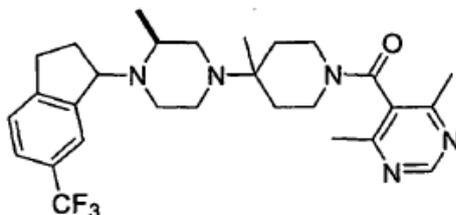
A una solución de *terc-butyl 4-ciano-4-((3S)-3-metil-4-[6-(trifluorometil)-2,3-dihidro-1H-inden-1-il]piperazin-1-il)piperidina-1-carboxilato* (0,72 g, 1,3 mmol) en THF (20 ml) se añadió una solución 3M de bromuro de metilmagnesio en éter (4,0 ml). Después de agitación a temperatura ambiente durante toda la noche, se interrumpió la reacción mediante adición de agua. Se extrajo dos veces la solución resultante con EtOAc. Las capas de EtOAc combinadas se secaron y se concentraron. La cromatografía en columna sobre sílice (EtOAc en hexano al 20%-30%) proporcionó el compuesto del título (0,32 g, 50%) como un aceite viscoso. MS calculada para $\text{C}_{26}\text{H}_{38}\text{F}_3\text{N}_3\text{O}_2$: $(\text{M}+\text{H})^+$ 482; encontrada 482,3.



Etapa K

(2S)-2-Metil-4-(4-metilpiperidin-4-il)-1-[6-(trifluorometil)-2,3-dihidro-1H-inden-1-il]piperazina.

Se disolvió *terc-Butil 4-metil-4-((3S)-3-metil-4-[6-(trifluorometil)-2,3-dihidro-1H-inden-1-il]piperazin-1-il)piperidina-1-carboxilato* (0,32 g, 0,6 mmol) en una solución 4M de HCl en dioxano (8,0 ml). Después de agitación a temperatura ambiente durante 2 horas, se concentró la solución, proporcionando el compuesto del título (0,35 g) como una sal triclorhidrato. MS calculada para $\text{C}_{21}\text{H}_{30}\text{F}_3\text{N}_3$: $(\text{M}+\text{H})^+$ 382; encontrada 382,2.



Etapa L

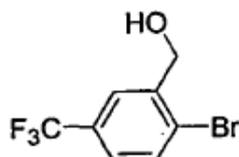
4,6-Dimetil-5-[(4-metil-4-((3S)-3-metil-4-[6-(trifluorometil)-2,3-dihidro-1H-inden-1-il]piperazin-1-il)piperidin-1-il)carbonil]pirimidina

A una solución de triclorhidrato de *(2S)-2-metil-4-(4-metilpiperidin-4-il)-1-[6-(trifluorometil)-2,3-dihidro-1H-inden-1-il]piperazina* (100 mg, 0,183 mmol), ácido 4,6-dimetilpirimidina-5-carboxílico (67 mg, 0,22 mmol) en DMF (5 ml), se añadió hexafluorofosfato de benzotriazol-1-iloxitris(dimetilamino)fosfonio (97 mg, 0,22 mmol) seguido de trietilamina (90 mg, 0,9 mmol). Después de agitación a temperatura ambiente durante toda la noche, se añadió una solución de NaHCO_3 en agua. Se extrajo dos veces la solución resultante con EtOAc. Las capas de EtOAc

combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre MgSO_4 y se concentraron. La cromatografía en columna sobre sílice (MeOH en EtOAc al 10%-20%) proporcionó el compuesto del título (60 mg) como un aceite. MS calculada para $\text{C}_{28}\text{H}_{36}\text{F}_3\text{N}_5\text{O}$: $(\text{M}+\text{H})^+$ 516; encontrada 516,2.

5 Ejemplo 8

4,6-Dimetil-5-[(4-metil-4-((3S)-3-metil-4-[5-(trifluorometil)-2,3-dihidro-1H-inden-1-il]piperazin-1-il)piperidin-1-il)carbonil]pirimidina

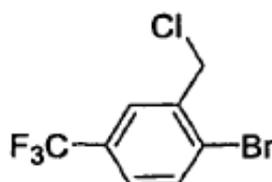


Etapa A

[2-Bromo-5-(trifluorometil)fenil]metanol

A una solución de 2-bromo-5-(trifluorometil)benzonitrilo (10,0 g, 40 mmol) en diclorometano (100 ml) se añadió, gota a gota, una solución 1,0 M de hidruro de diisobutilaluminio en hexano (48 ml). Se agitó la solución resultante en atmósfera de nitrógeno a temperatura ambiente durante 1 hora y a continuación se diluyó mediante adición de éter (100 ml). Después de enfriar en un baño de hielo, se añadió cuidadosamente una solución 3 N de HCl, y se agitó la mezcla vigorosamente a temperatura ambiente durante 15 minutos. Se lavó la capa orgánica con salmuera, se secó (MgSO_4) y se evaporó. Se purificó el aceite resultante mediante cromatografía ultrarrápida (EtOAc/hexano al 5%), proporcionando 5 g de 2-bromo-5-trifluorometilbenzaldehído. ^1H RMN (CDCl_3) δ 10,39 (s, 1H), 8,18 (d, $J = 2$ Hz, 1H), 7,82 (d, $J = 8,8$ Hz, 1H), 7,70 (dd, $J = 8,5$ Hz, 2 Hz, 1H).

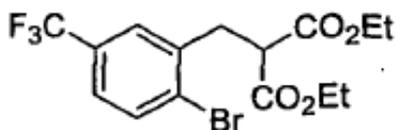
A una mezcla de 2-bromo-5-(trifluorometil)benzaldehído (5 g, 20 mmol) en THF (20 ml) a 0°C , se añadió borohidruro de sodio (0,8 g, 20 mmol). Se agitó la mezcla resultante a 0°C a temperatura ambiente durante 1 hora. Se interrumpió la reacción mediante adición de una solución acuosa de NaHCO_3 . Se extrajo dos veces la solución resultante con EtOAc. Se lavaron los extractos combinados con salmuera, se secaron (MgSO_4), se filtraron y se concentraron, proporcionando el alcohol deseado como un sólido blanco (4,4 g). ^1H RMN (CDCl_3) δ 7,81 (s, 1H), 7,66 (d, $J = 8,3$ Hz, 1H), 7,42 (dd, $J = 8,3$ Hz, 2,0 Hz, 1H), 4,81 (d, $J = 6,3$ Hz, 2H), 2,03 (m, 1H).



Etapa B

1-Bromo-2-(clorometil)-4-(trifluorometil)benceno

A [2-bromo-5-(trifluorometil)fenil]metanol (4,4 g, 17 mmol) se añadió cloruro de tionilo (5 ml) y se agitó la mezcla resultante a temperatura ambiente durante 1 hora. La evaporación a vacío dio el producto bruto como un aceite. ^1H RMN (CDCl_3) δ 7,77 (d, $J = 8,3$ Hz, 1H), 7,73 (d, $J = 2,0$ Hz, 1H), 7,53 (dd, $J = 8,5$, 2,2 Hz, 1H), 5,66 (d, $J = 12,7$ Hz, 1H), 5,46 (d, $J = 12,2$ Hz).

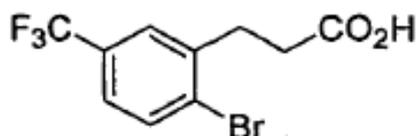


Etapa C

[2-Bromo-5-(trifluorometil)encil]malonato de dietilo

5 A una solución de malonato de etilo (23 g, 140 mmol) en DMF (70 ml) a 0°C, se añadió hidruro de sodio (3,9 g, 60% en aceite mineral, 97 mmol), y se agitó la mezcla resultante a temperatura ambiente durante 30 minutos. Se añadió a la mezcla una solución de 1-bromo-2-(clorometil)-4-(trifluorometil)benzeno (16 g, 60 mmol) en DMF (20 ml). Se agitó la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante 3 horas y se inactivó con agua helada. Se extrajo
 10 dos veces la solución resultante con EtOAc. Se lavaron los extractos con salmuera, se secaron (MgSO₄), se filtraron y se concentraron. Se purificó el material bruto mediante cromatografía ultrarrápida sobre sílice eluyendo con EtOAc/hexano al 3% y a continuación al 5%, proporcionando el producto deseado (15,2 g, 64%) como un aceite. LC/MS calculada para C₁₅H₁₆BrF₃O₄: (M+H)⁺ 397; encontrada 397,1/399,1.

15



20

Etapa D

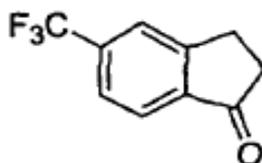
25 *Ácido 3-[2-Bromo-5-(trifluorometil)encil]propanoico*

A una solución de [2-bromo-5-(trifluorometil)encil]malonato de dietilo (22,9 g, 57,6 mmol) en etanol (100 ml) y agua (50 ml), se añadió una solución 5 M de hidróxido de sodio en agua (30 ml). Se calentó a reflujo la mezcla durante 2 horas. Se eliminó el etanol por evaporación. Se extrajo la capa acuosa con éter y a continuación se acidificó con HCl concentrado hasta pH 5, momento en el que precipitó una gran cantidad de sólido blanco. Se recogió el sólido por filtración. Se extrajo dos veces el filtrado con acetato de etilo, y se lavaron los extractos con salmuera, se secaron (MgSO₄) y se concentraron, proporcionando un sólido blanco.

30

35 Se descarboxiló el sólido combinado por calentamiento en un baño de aceite a 180°C durante aproximadamente 1 hora. El aceite de color amarillo resultante se enfrió y se bombeó a vacío, proporcionando el monoácido deseado (11,5 g, 67%). LC/MS calculada para C₁₀H₈BrF₃O₂: (M+H)⁺ 297; encontrada 297,1/299,1.

40



45

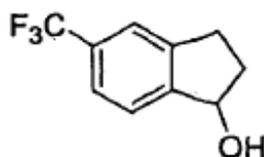
Etapa E

50 *5-(Trifluorometil)indan-1-ona*

A una solución de ácido 3-[2-bromo-5-(trifluorometil)encil]propanoico (2,8 g, 9,4 mmol) en THF (100 ml) y hexano (20 ml) a -78°C, se añadió, gota a gota, una solución 2,5 M de n-butil-litio en hexano (8,3 ml). Después de terminada la adición, se interrumpió la reacción con NH₄Cl saturado. Se extrajo dos veces la solución resultante con acetato de etilo. Se lavaron los extractos con NaHCO₃ saturado, salmuera, se secaron sobre MgSO₄ y se concentraron. Se purificó el material bruto mediante cromatografía ultrarrápida sobre sílice eluyendo con EtOAc/hexano al 10%-20%, proporcionando el producto deseado como un sólido blanco (0,7 g, 37%). LC/MS calculada para C₁₀H₇F₃O: (M+H)⁺ 201; encontrada 201,1.

55

60



65

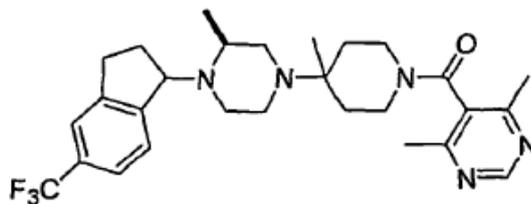
Etapa F

5-(Trifluorometil)indan-1-ol

5 A una solución de 5-(trifluorometil)indan-1-ona (0,7 g, 3 mmol) en THF (5 ml) enfriada en un baño de hielo, se añadió borohidruro de sodio (0,1 g, 3 mmol) seguido de MeOH (1 ml). Después de agitación durante 30 minutos, se interrumpió la reacción con NaHCO₃ acuoso. Se extrajo dos veces la solución resultante con EtOAc. Se lavaron los extractos con salmuera, se secaron (MgSO₄), se filtraron y se concentraron. Se purificó el material bruto mediante cromatografía ultrarrápida sobre sílice eluyendo con EtOAc/hexano al 20%, proporcionando el producto deseado (0,65 g, 92%) como un aceite. LC/MS calculada para C₁₀H₉F₃O: (M+H)⁺ 203; encontrada 185,1 (M+H-H₂O)⁺.

15

20



Etapa G

4,6-Dimetil-5-[(4-metil-4-[(3S)-3-metil-4-[5-(trifluorometil)-2,3-dihidro-1H-inden-1-il]piperazin-1-il]piperidin-1-il)carbonil]pirimidina

25

Partiendo de 5-(trifluorometil)indan-1-ol, se preparó el compuesto del título siguiendo los procedimientos descritos para el Ejemplo 7. MS calculada para C₂₈H₃₆F₃N₅O: (M+H)⁺ 516; encontrada 516,2.

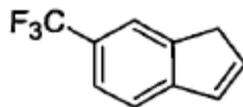
30

Ejemplo 9

1-((2S)4-{1-[(4,6-Dimetilpirimidin-5-il)carbonil]-4-metilpiperidin-4-il}-2-metilpiperazin-1-il)-5-(trifluorometil)indan-2-ol

35

40



Etapa A

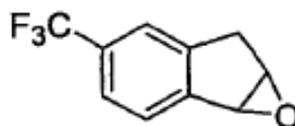
6-(Trifluorometil)-1H-indeno

45

Se calentó a reflujo una mezcla de 5-(trifluorometil)indan-1-ol (1,6 g, 7,9 mmol) y ácido p-toluenosulfónico (0,02 g, 0,1 mmol) en tolueno (20 ml) a través de una trampa Dean-Stark durante aproximadamente 3 horas. Se concentró la solución a vacío y se purificó el resto mediante cromatografía ultrarrápida sobre sílice eluyendo con EtOAc/hexano al 5%, proporcionando el producto deseado como un aceite (1,4 g, 96%).

50

55



Etapa B

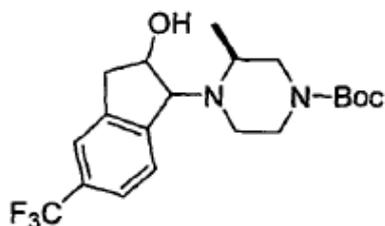
4-(Trifluorometil)-6,6a-dihidro-1aH-indeno[1,2-b]oxireno

60

A una solución de 6-(trifluorometil)-1H-indeno (1,1 g, 6 mmol) en diclorometano anhidro (80 ml) a -78°C se añadió una solución 5,5 M de hidropéroxido de *tert*-butilo en *n*-decano (1,3 ml) seguido de tetracloruro de titanio (0,79 ml, 7,2 mmol). Después de agitación a -78°C durante 1 hora, se inactivó la solución de color pardo resultante con una mezcla de Et₂O/solución saturada de Na₂SO₃. Se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 1 hora, proporcionando una solución incolora. Se separó la capa orgánica y se lavó con salmuera, se secó sobre MgSO₄ y

65

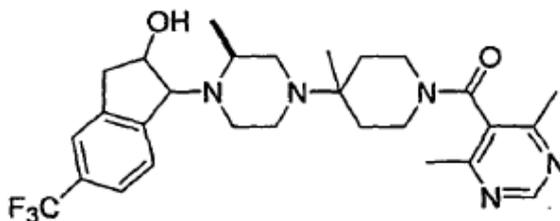
se concentró, proporcionando el producto bruto (1,2 g) como un sólido. LC/MS calculada para $C_{10}H_7F_3O$: $(M+H)^+$ 201; encontrada 201,0.



Etapa C

terc-Butil (3S)-4-[2-Hidroxi-5-(trifluorometil)-2,3-dihidro-1H-inden-1-il]-3-metilpiperazina-1-carboxilato

Se calentó a reflujo una mezcla de 4-(trifluorometil)-6,6a-dihidro-1aH-indeno [1,2-b]oxireno (1,2 g, 6,0 mmol) y *tert*-butil (3S)-3-metilpiperazina-1-carboxilato (1,4 g, 7,2 mol) en etanol (20 ml) durante toda la noche. Se añadió otro gramo de *tert*-butil (3S)-3-metilpiperazina-1-carboxilato. Se transfirió la mezcla a un matraz cerrado herméticamente y se calentó a 95°C durante 2 días. Se concentró el disolvente y se purificó el resto mediante cromatografía ultrarrápida eluyendo con EtOAc/hexano al 25%, seguido de MeOH/EtOAc al 5% + NH_4OH concentrado al 0,5%. Se aislaron dos isómeros. Isómero 1 (isómero rápido): 0,45 g; MS calculada para el $C_{20}H_{27}F_3N_2O_3$ $(M+H)^+$ 401; encontrada 401,1. Isómero 2 (isómero lento): 0,38 g; MS encontrada 401,1.



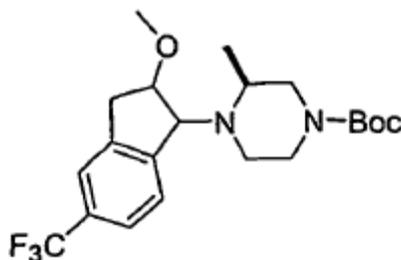
Etapa D

1-((2S)-4-{1-[(4,6-Dimetilpirimidin-5-il)carbonil]-4-metilpiperidin-4-il}-2-metilpiperazin-1-il)-5-(trifluorometil)indan-2-ol

Partiendo de *tert*-butil (3S)-4-[2-hidroxi-5-(trifluorometil)-2,3-dihidro-1H-inden-1-il]-3-metilpiperazina-1-carboxilato (isómero 1 de la Etapa C), se preparó el compuesto del título utilizando procedimientos similares a los descritos en el Ejemplo 7. MS calculada para $C_{28}H_{36}F_3N_5O_2$: $(M+H)^+$ 532; encontrada 532.

Ejemplo 10

5-[(4-{(3S)-4-[2-Metoxi-5-(trifluorometil)-2,3-dihidro-1H-inden-1-il]-3-metilpiperazin-1-il}-4-metilpiperidin-1-il)carbonil]-4,6-dimetilpirimidina

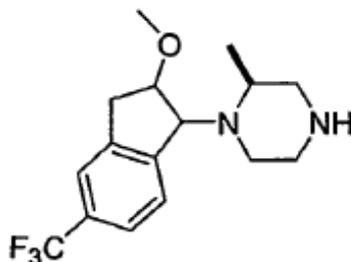


Etapa A

terc-Butil (3S)-4-[2-Metoxi-5-(trifluorometil)-2,3-dihidro-1H-inden-1-il]-3-metilpiperazina-1-carboxilato

A una solución de *tert*-butil (3S)-4-[2-hidroxi-5-(trifluorometil)-2,3-dihidro-1H-inden-1-il]-3-metilpiperazina-1-carboxilato (isómero 1 de la Etapa C del Ejemplo 9) (50 mg, 0,1 mmol) en THF (2 ml) a 0°C, se añadió NaH (8 mg, 60% en aceite, 0,2 mmol). Después de agitación durante 10 minutos, se añadió MeI (28 mg, 0,2 mmol). Se agitó la

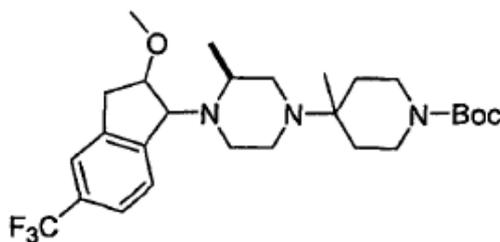
mezcla a temperatura ambiente durante 1 hora y se inactivó con NH_4Cl acuoso. Se extrajo dos veces la solución resultante con EtOAc. Se lavaron los extractos con salmuera, se secaron (MgSO_4), se filtraron y se concentraron, proporcionando el producto bruto. LC/MS calculada para $\text{C}_{21}\text{H}_{29}\text{F}_3\text{N}_2\text{O}_3$: $(\text{M}+\text{H})^+$ 415; encontrada 415,2.



Etapa B

(2S)-1-[2-Metoxi-5-(trifluorometil)-2,3-dihidro-1H-inden-1-il]-2-metilpiperazina

A *terc*-butil (3S)-4-[2-metoxi-5-(trifluorometil)-2,3-dihidro-1H-inden-1-il]-3-metilpiperazina-1-carboxilato (51,8 mg, 0,125 mmol) se añadió una solución 4,0 M de cloruro de hidrógeno en dioxano (2 ml). Se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 1 hora y se concentró a vacío, proporcionando el compuesto del título como una sal diclorhidrato. LC/MS calculada para $\text{C}_{16}\text{H}_{22}\text{ClF}_3\text{N}_2\text{O}$: $(\text{M}+\text{H})^+$ 351; encontrada 351,1.



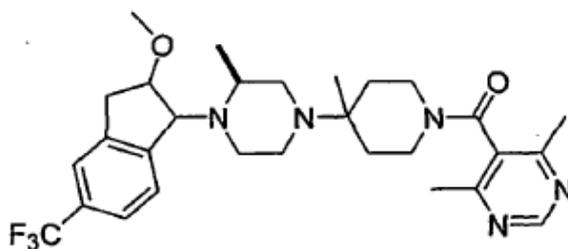
Etapa C

terc-Butil 4-[(3S)-4-[2-Metoxi-5-(trifluorometil)-2,3-dihidro-1H-inden-1-il]-3-metilpiperazin-1-il]-4-metilpiperidina-1-carboxilato

A una mezcla de clorhidrato de (2S)-1-[2-metoxi-5-(trifluorometil)-2,3-dihidro-1H-inden-1-il]-2-metilpiperazina (44 mg, 0,12 mmol) y *terc*-butil 4-oxo-1-piperidincarboxilato (25 mg, 0,12 mmol) en cloruro de metileno (2 ml), se añadió trietilamina (0,07 ml, 0,5 mmol), seguido de tetraisopropóxido de titanio (0,037 ml, 0,12 mmol). Se agitó la mezcla resultante a temperatura ambiente durante toda la noche y se concentró, proporcionando la enamina bruta.

Se disolvió la enamina bruta en THF y se trató con 1,0 M de cianuro de dietilaluminio en tolueno (0,15 ml). Se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante toda la noche y se inactivó mediante adición de EtOAc y NaHCO_3 acuoso. Se filtró la solución resultante a través de Celite. Se separó el filtrado y se lavó la capa orgánica con salmuera, se secó (MgSO_4), se filtró y se concentró, proporcionando el compuesto de ciano bruto. LC/MS: 523,2 $(\text{M}+\text{H})^+$.

Se disolvió el compuesto de ciano bruto en THF y se trató con una solución 3,0 M de bromuro de metilmagnesio en éter (0,2 ml) a 0°C . Se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 4 horas. Se añadieron otros 0,2 ml de solución de bromuro de metilmagnesio y se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante dos días. Se interrumpió la reacción con NaHCO_3 acuoso y se extrajo dos veces con EtOAc. Se lavaron los extractos con salmuera, se secaron (MgSO_4), se filtraron y se concentraron. Se purificó el material bruto mediante cromatografía ultrarrápida sobre sílice eluyendo con EtOAc/hexano al 25% y a continuación al 50%, proporcionando el compuesto del título (25 mg). MS calculada para $\text{C}_{27}\text{H}_{40}\text{F}_3\text{N}_3\text{O}_3$: $(\text{M}+\text{H})^+$ 512; encontrada 512,2.



Etapa D

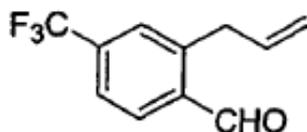
5-[(4-((3S)-4-[2-Metoxi-5-(trifluorometil)-2,3-dihidro-1H-inden-1-il]-3-metilpiperazin-1-il)-4-metilpiperidin-1-il)carbonil]-4,6-dimetilpirimidina

A *terc*-butil 4-((3S)-4-[2-metoxi-5-(trifluorometil)-2,3-dihidro-1H-inden-1-il]-3-metilpiperazin-1-il)-4-metilpiperidina-1-carboxilato (0,02 g, 0,04 mmol) se añadió una solución 4,0 M de HCl en 1,4-dioxano (2,0 ml). Se agitó la mezcla resultante a temperatura ambiente durante 1 hora, se concentró y se bombeó a vacío a sequedad.

Al clorhidrato de amina anterior se añadió DMF (2,0 ml), ácido 4,6-dimetilpirimidina-5-carboxílico (0,01 g, 0,08 mmol), hexafluorofosfato de benzotriazol-1-iloxitris(dimetilamino)fosfonio (0,026 g, 0,059 mmol) y trietilamina (0,02 ml, 0,1 mmol). Después de agitación a temperatura ambiente durante toda la noche, se interrumpió la reacción con NaHCO₃ acuoso y se extrajo dos veces con EtOAc. Se lavaron los extractos con salmuera, se secaron (MgSO₄), se filtraron y se concentraron. Se purificó el material bruto mediante HPLC de fase inversa (acetonitrilo-agua al 10%-80% con TFA al 0,05%, 30 minutos, 10 ml/minuto), proporcionando el compuesto del título (25 mg) como una sal de bis-TFA. LC/MS calculada para C₂₉H₃₈F₃N₅O₂: (M+H)⁺ 546; encontrada 546,2.

Ejemplo 11

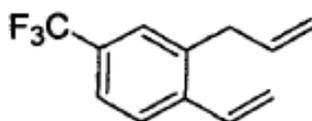
Diclorhidrato de 5-[(4-(3S)-4-[(1R,2R)-2-Etoxi-5-(trifluorometil)-2,3-dihidro-1H-inden-1-il]-3-metilpiperazin-1-il)-4-metilpiperidin-1-il)carbonil]-4,6-dimetilpirimidina.



Etapa A

2-Alil-4-(trifluorometil)benzaldehído.

A un matraz de fondo redondo de 4 bocas, de 5 l, secado en horno y equipado con agitación superior, aguja de entrada de nitrógeno, embudo de adición de 500 ml, embudo de adición de 250 ml y termómetro, se añadieron tetrahidrofurano (1.400 ml) y N,N,N'-trimetiletano-1,2-diamina (105 ml, 0,788 mol). Se enfrió la solución a -40°C (hielo seco/baño de MeCN). Se añadió al embudo de adición de 500 ml *n*-Butil-litio (1,6 M en hexano, 510 ml) y a continuación, se añadió a la solución anterior durante 40 minutos (-40°C a -35°C). La solución incolora se volvió de color amarillo claro. A continuación, se retiró el baño frío y se agitó la mezcla de reacción durante 30 minutos mientras se calentaba a una temperatura de -10°C. Se enfrió la reacción entre -40°C y -45°C y se añadió al embudo de adición de 250 ml *p*-trifluorometilbenzaldehído (77 ml, 0,56 mol) por medio de una jeringa. Se añadió el aldehído, gota a gota, durante 15 minutos mientras se mantenía la temperatura de reacción entre -40°C y -35°C. La reacción se volvió de color pardo durante la adición. Se agitó la reacción a una temperatura entre -50°C y -40°C durante 30 minutos. La segunda adición de 1,6 M de *n*-butil-litio en hexano (400 ml) se llevó a cabo durante 50 minutos por medio de un embudo de adición. Se dejó calentar la mezcla de reacción a -25°C y se mantuvo entre -20°C y -30°C durante 3 horas antes de añadir bromuro de cobre (I) (108 g, 0,738 mol) directamente por medio de un embudo para polvo. Se retiró el baño frío y se dejó calentar la reacción y se agitó durante otros 90 minutos. Se enfrió la reacción a una temperatura entre -30°C y -25°C y se añadió, gota a gota, una solución de bromuro de alilo (78 ml, 0,90 mol) en tetrahidrofurano (240 ml) durante 40 minutos a través del embudo de adición de 250 ml en porciones. Después de agitación durante 2 horas, se interrumpió la reacción mediante adición de metanol (100,0 ml). Se retiró el baño frío y se agitó la mezcla durante 5 minutos antes de añadir 6,00 M de solución de ácido clorhídrico (300,0 ml) (pH = ~7). Después de agitar la mezcla durante otros 15 minutos, se pasó a través de un lecho de Celite, y se aclaró el lecho de Celite con éter. Se añadió cloruro de amonio saturado (400 ml) y se recogió la fase orgánica. Se extrajo adicionalmente la fase acuosa con 300 ml de éter. Se lavó la fase orgánica combinada con 400 ml de cloruro de amonio saturado (400 ml), bicarbonato de sodio 1 M (3x400 ml) y salmuera (400 ml), y se secó sobre sulfato de magnesio. Después de retirar el agente de secado por filtración, se concentró el filtrado en evaporador rotatorio, proporcionando un líquido de color pardo. Se llevó a cabo una purificación adicional por destilación, proporcionando 105,4 g (85%) de producto. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 10,22 (s, 1H), 8,02 (d, 1H), 7,80 (d, 1H), 7,74 (s, 1H), 6,02 (m, 1H), 5,06 (m, 1H), 4,96 (m, 1H), 3,89 (d, 2H).

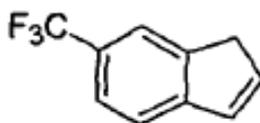


Etapa B

2-Alil-4-(trifluorometil)-1-vinilbenceno.

5 Se suspendió bromuro de trifenilmetilfosfonio (182 g, 0,508 mol) en éter dietílico (900 ml, 8 mol) y se enfrió a 0°C. Se añadió rápidamente *n*-butil-litio (1,60 M en hexano, 289 ml) con una jeringa y se calentó la mezcla resultante a temperatura ambiente y se agitó durante toda la noche (18 horas). Se detuvo la agitación para dejar sedimentar los sólidos y se transfirió la solución transparente de la parte superior por medio de una cánula a una solución de 10 2-alil-4-(trifluorometil)benzaldehído (99,0 g, 0,462 mol) en cloruro de metileno (900 ml), la cual estaba siendo agitada a 0°C. Después de la adición, se retiró el baño de hielo y se calentó a reflujo la mezcla durante aproximadamente 30 horas. Después de enfriar a temperatura ambiente, se concentró la solución de color naranja hasta que quedó presente una pequeña cantidad de disolvente. Se añadió a la solución agitada gel de sílice hasta que se obtuvo una suspensión espesa. Se añadió pentano (500 ml) y precipitó más sólido. Se pasó la mezcla a través de gel de sílice 15 en un embudo de vacío de vidrio sinterizado utilizando pentano (1,5 l). Se recogió la solución de pentano en un matraz de fondo redondo de 3 l. A continuación, se concentró el líquido casi incoloro, proporcionando dieno puro (78 g, 79,3%): RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 7,58 (d, 1H), 7,45 (d, 1H), 7,41 (s, 1H), 6,95 (dd, 1H), 5,95 (m, 1H), 5,72 (d, 1H), 5,41 (d, 1H), 5,11 (d, 1H), 5,00 (d, 1H), 3,48 (d, 2H).

20



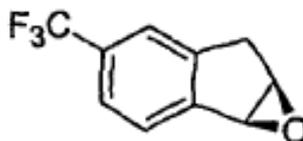
25

Etapa C

6-(Trifluorometil)-1H-indeno.

30 Se añadió cloruro de metileno (0,6 l) a un matraz de 1 l que contenía 2-alil-4-(trifluorometil)-1-vinilbenceno (80,0 g, 0,377 mol). Se añadió a la solución dicloruro de bis(triciclohexilfosfina)benzilidina-rutenio (IV), (catalizador de Grubbs, primera generación) (3,1 g, 0,0038 mol) y se calentó a reflujo la solución resultante durante toda la noche (18 horas). Se evaporó el disolvente, proporcionando un aceite oscuro, que se pasó a través de un tapón de gel de sílice utilizando pentano. Después de eliminar cuidadosamente el pentano, se recogieron 57 g (82,8%) de producto puro como un aceite ligeramente pardo. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 7,72 (s, 1H), 7,55 (d, 1H), 7,48 (d, 1H), 6,93 (m, 1H), 6,74 (m, 1H), 3,46 (brs, 1H).

35



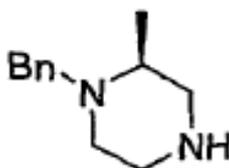
40

Etapa D

4-(Trifluorometil)-6,6α-dihidro-1aH-indeno[1,2-b]oxireno.

45 A una solución de hipoclorito de sodio 2 M en agua (200 ml) a 0°C, se añadió hidróxido de sodio acuoso (1 M, 40 ml), 4-(3-fenilpropil)piridina N-óxido (6,0 g, 0,03 mol) y una solución de cloruro de (S,S)-(+)-N,N'-bis(3,5-di-terc-butilsalicilideno)-1,2-ciclohexanodiamino-manganeso (III) (4,13 g, 0,00651 mol) en diclorometano (700 ml). Se dejó en agitación la solución resultante de color pardo durante 15 minutos a 0°C. A la solución fría, se añadió una solución de 6-(trifluorometil)-1H-indeno (51 g, 0,24 mol) en diclorometano (700 ml) con adición simultánea de hipoclorito de sodio acuoso (2 M, 200 ml). Se mantuvo la reacción a 0°C y la solución de color pardo se mantuvo del mismo color tras la adición del indeno. Después de 4 horas, se recogió la fase orgánica y se secó sobre sulfato de sodio. Se pasó la mezcla a través de gel de sílice utilizando pentano. Después de eliminar el 50 disolvente, se obtuvieron 42 g (88%, 84% ee) de epóxido. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 7,72 (s, 1H), 7,55 (d, 1H), 7,48 (d, 1H), 6,93 (m, 1H), 6,74 (m, 1H), 3,46 (brs, 1H).

60

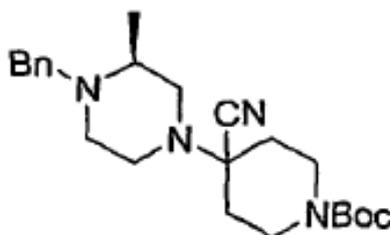


65

Etapa E

(2S)-1-Bencil-2-metilpiperazina.

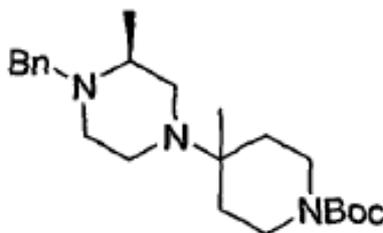
5 Se mezclaron terc-Butil (3S)-3-metilpiperazina-1-carboxilato (380,0 g, 1,897 mol) y bromuro de bencilo (248 ml, 2,09 mol) en acetonitrilo (440 ml). Se añadió cuidadosamente trietilamina (300,0 ml, 2,152 mol) y se sometió a reflujo la mezcla durante toda la noche. Después de enfriar la mezcla a temperatura ambiente, se separó por filtración el sólido. Se concentró el filtrado. Se combinó el resto con el sólido y se disolvió en cloruro de metileno. Se lavó la solución de cloruro de metileno con NaOH 1 N y se secó sobre sulfato de magnesio. Después de eliminar el disolvente, se trató el resto directamente con HCl 6 N a 0°C, y 3 horas más tarde, se basificó la solución mediante adición lenta de hidróxido de sodio sólido. Se extrajo la mezcla resultante con cloruro de metileno y se secaron los extractos sobre sulfato de magnesio. Después de eliminar el disolvente, se obtuvieron 330 g (91,4%) de producto. El producto se utilizó directamente para la siguiente etapa. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 7,30 (m, 5H), 4,05 (d, 1H), 3,15 (d, 1H), 2,92 (m, 1H), 2,83 (m, 2H), 2,67 (m, 1H), 2,60 (m, 1H), 2,38 (m, 1H), 2,36 (bs, 2H), 2,06 (m, 1H), 1,14 (d, 3H). MS (EI) 191,1 (M+1).



Etapa F

t-Butil 4-[(3S)-4-Bencil-3-metilpiperazin-1-il]4-cianopiperidina-1-carboxilato.

30 En un matraz de 5 l se mezclaron (2S)-1-bencil-2-metilpiperazina (260,0 g, 1,366 mol), diclorometano (1.000 ml), *t*-butil 4-oxo-1-piperidincarboxilato (272 g, 1,37 mol) y tetraisopropóxido de titanio (480,0 ml, 1,626 mol) y se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 20 horas. Se enfrió la mezcla a 0°C y se añadió, gota a gota, cianuro de dietilaluminio en tolueno (1,0 M, 1.600 ml). Se agitó la mezcla resultante a temperatura ambiente durante 20 horas. A continuación, se dividió el contenido de reacción en dos matraces de 5 l. Se añadieron a cada matraz 1 l de acetato de etilo, 500 g de bicarbonato de sodio, 150 g de celite antes de ser enfriados a -40°C utilizando hielo seco/acetonitrilo. A continuación, se añadieron lentamente a cada matraz 200 ml de sulfato de sodio acuoso saturado con agitación vigorosa. Después de calentar lentamente la mezcla de reacción hasta la temperatura ambiente y agitación durante 4 horas, se añadió a cada matraz 1 l de metanol. Después de agitación durante toda la noche, se filtró la mezcla de reacción a través de una fina capa de arena. Se llevó de vuelta la torta a un matraz de 5 l y se agitó con 3 l de metanol durante 5 horas, y se separó por filtración el sólido insoluble. Se concentraron a sequedad los filtrados combinados, y se añadieron 3 l de cloruro de metileno. Se separó por filtración un sólido insoluble. Se secó el filtrado con sulfato de magnesio, se eliminó el disolvente, proporcionando 484 g (88,9%) de producto como un sólido ligeramente amarillo. El producto bruto era esencialmente puro y se utilizó directamente para la siguiente etapa. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 7,32 (m, 5H), 4,04 (d, 1H), 3,95 (brs, 2H), 3,15 (d, 1H), 3,15 (brs, 2H), 2,82 (m, 1H), 2,73 (m, 2H), 2,44 (m, 2H), 2,25 (t, 1H), 2,15 (m, 1H), 2,05 (m, 1H), 1,66 (m, 1H), 1,46 (s, 9H), 1,17 (d, 3H). MS (EI) 399,2 (M+1).

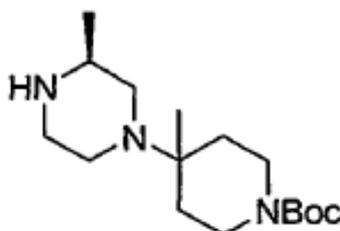


Etapa G

t-Butil 4-[(3S)-4-Bencil-3-metilpiperazin-1-il]-4-metilpiperidina-1-carboxilato.

65 Se enfrió a -40°C una solución de terc-butil 4-[(3S)-4-bencil-3-metilpiperazin-1-il]-4-cianopiperidina-1-carboxilato (242 g, 0,605 mol) en tetrahidrofurano (1,5 l) en un matraz de 5 l, utilizando hielo seco/acetonitrilo. Se añadió lentamente bromuro de metilmagnesio (3,0 M en tetrahidrofurano, 800 ml). Después de la adición, se calentó lentamente la mezcla de reacción a temperatura ambiente y se agitó durante toda la noche. Después de enfriar a

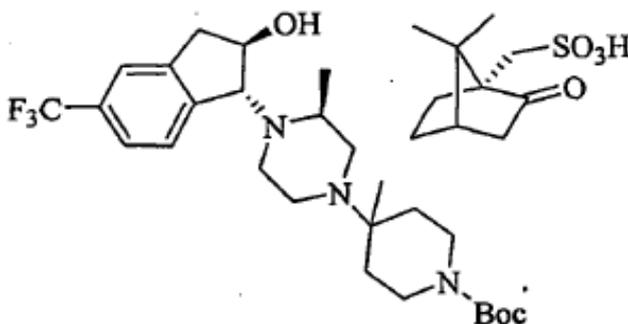
-40°C utilizando hielo seco/acetonitrilo, se añadieron cuidadosamente celite (200 g), y a continuación acetato de etilo (500 ml). Después de la adición, se agitó la mezcla durante 4 horas mientras se elevaba lentamente la temperatura a la temperatura ambiente. Se enfrió de nuevo la mezcla de reacción a -40°C, y se añadieron agua (200 ml), y a continuación metanol (1,5 l). Después de agitación a temperatura ambiente durante toda la noche, se filtró la mezcla a través de una fina capa de arena. Se llevó de vuelta la torta a un matraz de 5 l y se agitó con metanol (2 l) durante 5 horas. Se separó por filtración un sólido insoluble. Se concentraron a sequedad los filtrados combinados. Se añadió cloruro de metileno (3,5 l). Se separó por filtración un sólido insoluble. Se secó el filtrado con sulfato de magnesio. Después de eliminar el disolvente, se obtuvieron 436 g (92,6%) de producto como un sólido blanco pegajoso. El producto bruto era esencialmente puro y se utilizó directamente para la siguiente etapa. MS (EI) 388,3 (M+1).



Etapa H

t-Butil 4-Metil-4-[(3S)-3-metilpiperazin-1-il]piperidina-1-carboxilato.

Se cargó con H₂ a 60 psi una solución de *t*-butil 4-[(3S)-4-bencil-3-metilpiperazin-1-il]-4-metilpiperidina-1-carboxilato (45,5 g, 0,118 mol) en metanol (320 ml) y ácido acético (35 ml, ~5 equiv.) en una botella Parr de 2,25 l y se agitó la mezcla durante 18 horas. Se filtró la mezcla de reacción a través de un lecho de Celite y se lavó el lecho con metanol. Se concentró el filtrado a vacío. Se disolvió el aceite residual en DCM (500 ml) y se lavó con hidróxido de sodio acuoso (300 ml). Se extrajo de nuevo la fase acuosa con cloruro de metileno (200 ml). Se lavó la solución orgánica combinada con salmuera (500 ml), se secó con sulfato de sodio y se eliminó a vacío el disolvente, proporcionando 35 g (100%) de producto como un aceite viscoso de color amarillo pálido que cristalizó lentamente. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 3,44 (m, 2H), 3,36 (m, 2H), 2,97 (dt, 1H), 2,84 (dd, 1H), 2,78 (m, 1H), 2,71 (brd, 2H), 2,16 (dt, 1H), 1,81 (t, 2H), 1,76 (m, 1H), 1,45 (s, 9H), 1,34 (m, 3H), 1,03 (d, 3H), 0,90 (s, 3H); MS (EI) 298,2 (M+1).

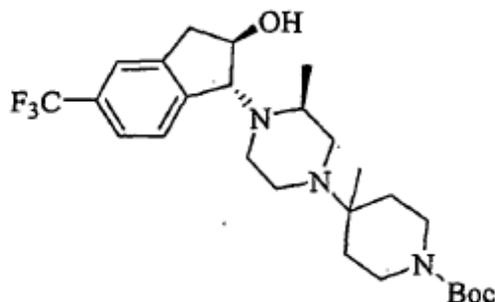


Etapa I

t-Butil 4-(3S)-4-[(1R,2R)-2-hidroxi-5-(trifluorometil)-2,3-dihidro-1H-inden-1-il]-3-metilpiperazin-1-il-4-metilpiperidina-1-carboxilato sal del ácido [(1R)-7,7-Dimetil-2-oxobiciclo[2.2.1]hept-1-il]metanosulfónico.

Se calentó a 70°C (temperatura del baño de aceite) una mezcla de (1aS,6aR)-4-(trifluorometil)-6,6a-dihidro-1aH-indeno[1,2-b]oxireno (118,4 g, 0,5917 mol) y *t*-butil 4-metil-4-[(3S)-3-metilpiperazin-1-il]piperidina-1-carboxilato (160,00 g, 0,53793 mol) en etanol (100 ml), durante dos días. Se concentró la mezcla, y se hizo pasar el resto a través de un tapón de sílice utilizando acetato de etilo que contenía trietilamina al 1%. Después de eliminar el disolvente, se obtuvieron 267,67 g de un sólido espumoso. A este sólido, se añadió acetonitrilo (500 ml) y se agitó la mezcla durante 30 minutos. A la mezcla anterior, se añadió inmediatamente ácido [(1R)-7,7-dimetil-2-oxobiciclo[2.2.1]hept-1-il]metanosulfónico sólido (124,96 g, 0,53793 mol). La solución se fue haciendo transparente poco a poco; a continuación comenzó a precipitar un sólido blanco. Después de agitación durante toda la noche, se recogió el sólido por filtración y se lavó con acetonitrilo y se secó, proporcionando 232 g de producto. Se neutralizó y

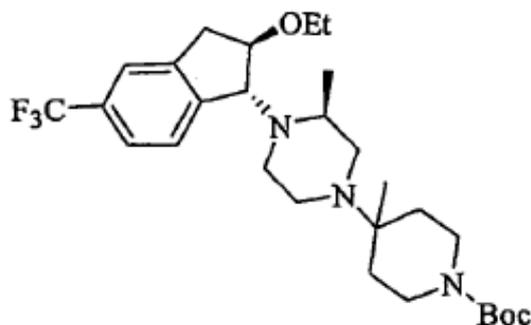
se concentró el filtrado, y se llevó a cabo en el resto un proceso similar de formación de sal, proporcionando otros 74 g de producto. El rendimiento combinado fue del 70%. MS (EI) 498,2 (M+1).



Etapa J

t-Butil 4-(3S)-4-[(1R,2R)-2-Hidroxi-5-(trifluorometil)-2,3-dihidro-1H-inden-1-il]-3-metilpiperazin-1-il-4-metilpiperidina-1-carboxilato.

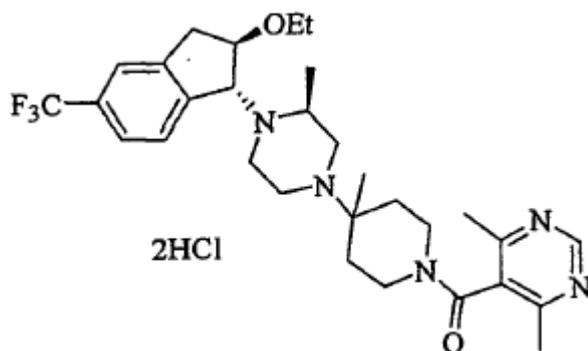
Se disolvió *tert*-Butil 4-(3S)-4-[(1R,2R)-2-hidroxi-5-(trifluorometil)-2,3-dihidro-1H-inden-1-il]-3-metilpiperazin-1-il-4-metilpiperidina-1-carboxilato sal del ácido [(1R)-7,7-dimetil-2-oxobicyclo[2.2.1]hept-1-il]metanosulfónico (512 g, 0,701 mol) en hidróxido de sodio acuoso 1 M (1 l), y se extrajo la solución con cloruro de metileno (2 x 2 l). Se secaron las capas orgánicas combinadas sobre sulfato de magnesio y se concentraron. Se secó adicionalmente el resto a alto vacío, proporcionando un sólido espumoso blanquecino (346 g, 99,1%). MS (EI) 498,2 (M+1).



Etapa K

t-Butil 4-(3S)-4-[2-Etoxi-5-(trifluorometil)-2,3-dihidro-1H-inden-1-il]-3-metilpiperazin-1-il-4-metilpiperidina-1-carboxilato.

Se mezcló hidruro de sodio (5,225 g, 0,1306 mol) con DMF seco (150 ml) a 0°C. Se añadió, gota a gota, una solución de *t*-butil 4-(3S)-4-[2-hidroxi-5-(trifluorometil)-2,3-dihidro-1H-inden-1-il]-3-metilpiperazin-1-il-4-metilpiperidina-1-carboxilato (50,0 g, 0,1005 mol) en DMF (100 ml), a 0°C durante 20 minutos. Después de la adición, se agitó la mezcla durante otros 20 minutos antes de añadir yodoetano (12,06 ml, 0,1507 mol) en una porción. Después de agitación durante 1 hora, se vertió cuidadosamente el contenido de reacción en 500 ml de agua helada. Se extrajo la mezcla con cloruro de metileno (500 ml x 3). Se lavó la capa orgánica combinada con salmuera, y se secó sobre sulfato de magnesio. Después de eliminar el disolvente, se disolvió el resto en cloruro de metileno, y se hizo pasar a través de un tapón de sílice con acetato de etilo/hexano/trietilamina 50:50:1 (el tapón se saturó previamente con el mismo sistema de disolventes). Después de eliminar el disolvente, se obtuvieron 48,4 g (91,6%) de producto como un sólido pegajoso, MS (EI) 526,2 (M+1).



5

10

15 *Etapas L*

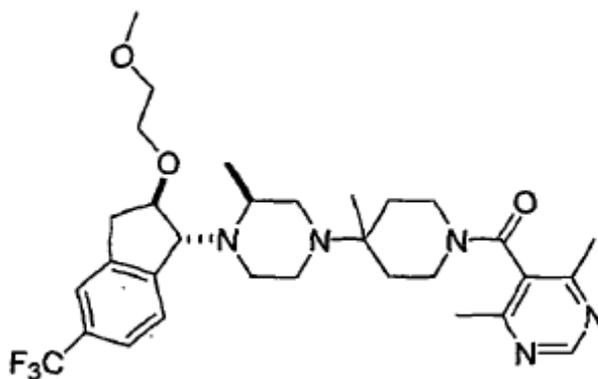
Diclorhidrato de 5-[4-(3S)-4-[(1R,2R)-2-Etoxi-5-(trifluorometil)-2,3-dihidro-1H-inden-1-il]-3-metilpiperazin-1-il-4-metilpiperidin-1-il]carbonil]-4,6-dimetilpirimidina

20 Se trató *t*-Butil 4-(3S)-4-[2-etoxi-5-(trifluorometil)-2,3-dihidro-1H-inden-1-il]-3-metilpiperazin-1-il-4-metilpiperidina-1-carboxilato (48,4 g, 0,0921 mol) con una solución 4,0 M de cloruro de hidrógeno en 1,4-dioxano (230 ml) a temperatura ambiente durante 1 hora. Se concentró a sequedad la mezcla de reacción y se secó adicionalmente el resto a alto vacío. Se mezcló el clorhidrato de amina formado con ácido 4,6-dimetil-pirimidina-5-carboxílico (16,8 g, 0,110 mol) en cloruro de metileno (100 ml), y a continuación, se añadieron 1-hidroxibenzotriazol (16,80 g, 0,1243 mol), clorhidrato de *N*-(3-dimetilaminopropil)-*N'*-etilcarbodiimida (25,00 g, 0,1304 mol) y trietilamina (65,0 ml, 0,466 mol). Se agitó la mezcla de reacción resultante a temperatura ambiente durante toda la noche antes de ser diluida con cloruro de metileno y lavada con hidróxido de sodio acuoso (1 M) y salmuera. Se recogió la capa orgánica y se secó sobre sulfato de magnesio. Después de eliminar el disolvente, se disolvió el resto en cloruro de metileno (50 ml) y se hizo pasar la solución a través de un tapón de sílice con acetato de etilo que contenía trietilamina al 1%. Se concentró la solución y se disolvió el resto en 900 ml de acetato de isopropilo. A la solución anterior, se añadieron lentamente 185 ml de HCl 1,0 N en acetato de isopropilo. La mezcla se fue enturbiando poco a poco, y se agitó durante toda la noche. Se recogió el sólido blanco formado, se lavó con 40 ml de acetato de isopropilo. Se secó al aire la torta, proporcionando 47,0 g (80,7%) de producto. MS (EI) 560,3 (M+1).

35

40

45



50

Ejemplo 12

5-[4-(3S)-4-[(1R,2R)-2-(2-Metoxietoxi)-5-(trifluorometil)-2,3-dihidro-1H-inden-1-il]-3-metilpiperazin-1-il]-4-metilpiperidin-1-il]carbonil]-4,6-dimetilpirimidina

55

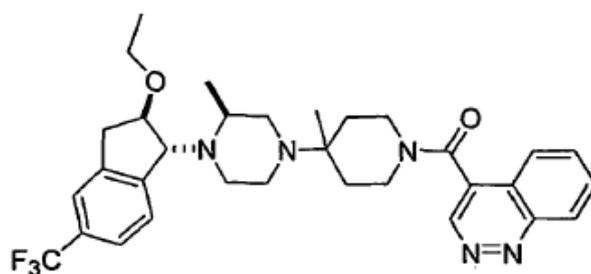
Este compuesto se preparó básicamente como se describe en el Ejemplo 11 utilizando materiales de partida apropiados. MS (M+H)⁺ 590.

60

65

5

10

**Ejemplo 13**

15

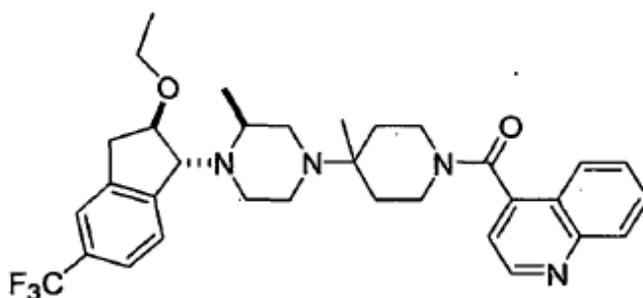
4-[(4-{(3S)-4-[(1S,2R)-2-Etoxi-5-(trifluorometil)-2,3-dihidro-1H-inden-1-il]-3-metilpiperazin-1-il}-4-metilpiperidin-1-il)carbonil]cinolina

Este compuesto se preparó básicamente como se describe en el Ejemplo 11 utilizando materiales de partida apropiados. MS (M+H)⁺ 582,4.

20

25

30

**Ejemplo 14**

35

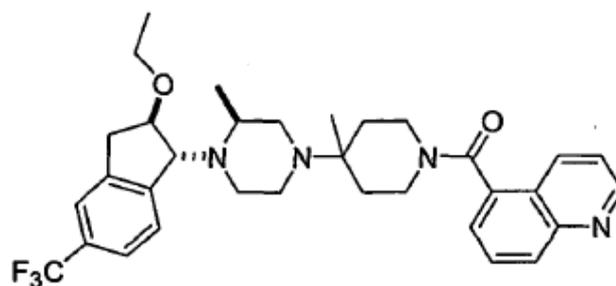
4-[(4-{(3S)-4-[(1R,2R)-2-Etoxi-5-(trifluorometil)-2,3-dihidro-1H-inden-1-il]-3-metilpiperazin-1-il}-4-metilpiperidin-1-il)carbonil]quinolina

Este compuesto se preparó básicamente como se describe en el Ejemplo 11 utilizando materiales de partida apropiados. MS (M+H)⁺ 581,4.

40

45

50

**Ejemplo 15**

55

5-[(4-{(3S)-4-[(1R,2R)-2-Etoxi-5-(trifluorometil)-2,3-dihidro-1H-inden-1-il]-3-metilpiperazin-1-il}-4-metilpiperidin-1-il)carbonil]quinolina

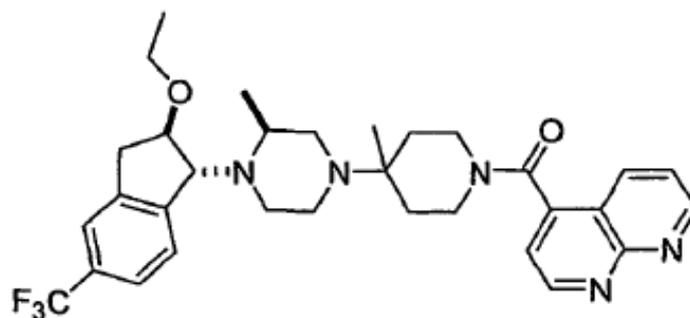
Este compuesto se preparó básicamente como se describe en el Ejemplo 11 utilizando materiales de partida apropiados. MS (M+H)⁺ 581,4.

60

65

5

10

15 **Ejemplo 16**

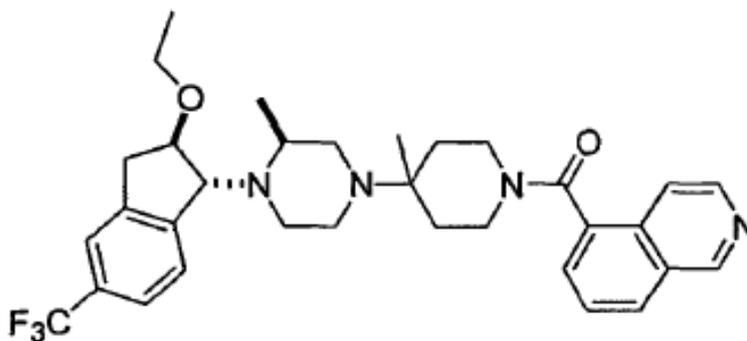
4-[(4-[(3S)-4-[(1R,2R)-2-Etoxi-5-(trifluorometil)-2,3-dihidro-1H-inden-1-il]-3-metilpiperazin-1-il]-4-metilpiperidin-1-il)carbonil]-1,8-naftiridina

20 Este compuesto se preparó básicamente como se describe en el Ejemplo 11 utilizando materiales de partida apropiados. MS (M+H)⁺ 582,4.

25

30

35

40 **Ejemplo 17**

40 5-[(4-[(3S)-4-[(1R,2R)-2-Etoxi-5-(trifluorometil)-2,3-dihidro-1H-inden-1-il]-3-metilpiperazin-1-il]-4-metilpiperidin-1-il)carbonil]isoquinolina

45 Este compuesto se preparó básicamente como se describe en el Ejemplo 11 utilizando materiales de partida apropiados. MS (M+H)⁺ 581,4.

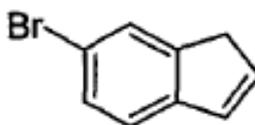
45

45 **Ejemplo 18**

50 5-[(4-[(3S)-4-[(1R,2R)-5-Bromo-2-etoxi-2,3-dihidro-1H-inden-1-il]-3-metilpiperazin-1-il]-4-metilpiperidin-1-il)carbonil]-4,6-dimetilpirimidina.

50

55



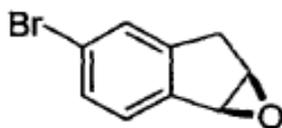
Etapa A

6-bromo-1H-indeno

60

Se calentó a reflujo, durante 2 horas, una solución de 5-bromoindano-1-ol (5,00 g, 23,5 mmol) y ácido p-toluenosulfónico monohidrato (100 mg, 0,5 mmol) en benceno (150,00 ml) y se retiró continuamente el agua de la mezcla de reacción con una trampa Dean-Stark.

65



5

*Etapa B**4-Bromo-6,6a-dihidro-1aH-indeno[1,2-b]oxireno*

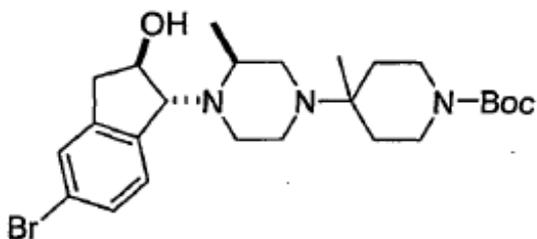
10

A una solución de 4-(3-fenilpropil)piridina N-óxido (68,88 mg, 0,323 mmol) en cloruro de metileno (6,00 ml) se añadió cloruro de (S,S)-(+)-N,N'-bis(3,5-di-terc-butilsalicilideno)-1,2-ciclohexanodiamino-manganeso(III) (58,62 mg, 0,0923 mmol) e hipoclorito de sodio 2,0 M en agua (4,00 ml) a 0°C. Se agitó la suspensión resultante de color pardo a 0°C durante 15 minutos. Se añadió a la suspensión enfriada una solución de 6-bromo-1H-indeno (900 mg, 4,6141 mmol) en cloruro de metileno (6,00 ml) a 0°C con adición simultánea de hipoclorito de sodio 2,0 M en agua (4,00 ml) a 0°C. Se mantuvo la reacción a 0°C durante 1 hora. Se dejó calentar la reacción a temperatura ambiente y a continuación se agitó a temperatura ambiente durante toda la noche. Se vertió la mezcla de reacción en salmuera y a continuación se extrajo con cloruro de metileno (4 x 40 ml). Se secaron los extractos combinados sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtraron y se evaporaron a presión reducida. El producto bruto se utilizó directamente para la siguiente reacción. La relación entre los dos diastereómeros fue de 8/1.

20

25

30

*Etapa C**terc-Butil 4-((3S)-4-((1R,2R)-5-Bromo-2-hidroxi-2,3-dihidro-1H-inden-1-il)-3-metilpiperazin-1-il)-4-metilpiperidina-1-carboxilato*

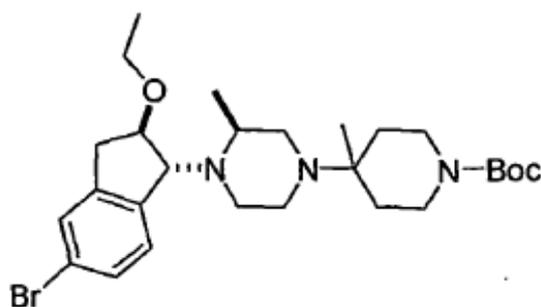
35

A una solución de 4-bromo-6,6a-dihidro-1aH-indeno[1,2-b]oxir (247,9 mg, 1,1746 mmol) en etanol (10,00 ml) se añadió terc-butil-4-metil-4-((3S)-3-metilpiperazin-1-il)piperidina-1-carboxilato (349,36 mg, 1,1746 mmol). Se calentó a reflujo la mezcla de reacción durante toda la noche. Después de enfriar, se evaporó la mezcla a presión reducida. La purificación sobre gel de sílice con acetato de etilo al 50% (NH₄OH al 1%) y hexano proporcionó el producto de desplazamiento rápido como el compuesto deseado (295 mg, 49,4%).

40

45

50



55

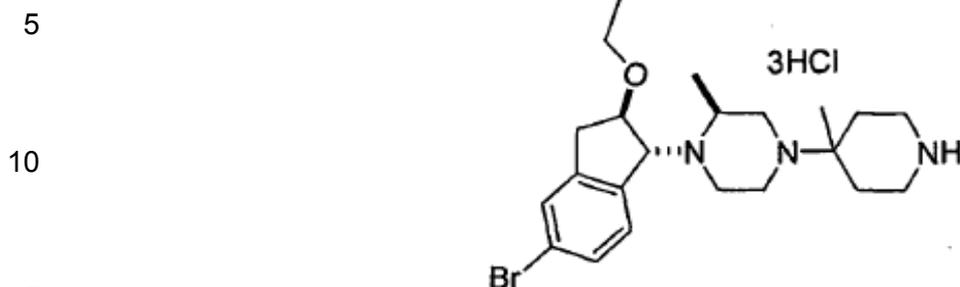
*Etapa D**terc-Butil 4-((3S)-4-((1R,2R)-5-Bromo-2-etoxi-2,3-dihidro-1H-inden-1-il)-3-metilpiperazin-1-il)-4-metilpiperidina-1-carboxilato*

60

A una solución de terc-butil 4-((3S)-4-((1R,2R)-5-bromo-2-hidroxi-2,3-dihidro-1H-inden-1-il)-3-metilpiperazin-1-il)-4-metilpiperidina-1-carboxilato (564 mg, 1,1 mmol) en tetrahidrofurano (20,00 ml), se añadió hidruro de sodio (448 mg, 17,75 mmol) a temperatura ambiente. Después de agitar durante 10 minutos, se añadió yodoetano (1,42 ml, 17,75 mmol). Se agitó la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante toda la noche y se inactivó con solución saturada de cloruro de amonio acuoso (20 ml). Se separó la capa orgánica y se extrajo la fase acuosa con acetato de etilo (3 x 30 ml). Se lavaron los extractos combinados con salmuera, se secaron sobre Na₂SO₄

65

anhidro, se filtraron y se evaporaron a presión reducida, proporcionando el producto bruto (488 mg, 82%). LC-MS [M+1] = 536,3; 538,8.

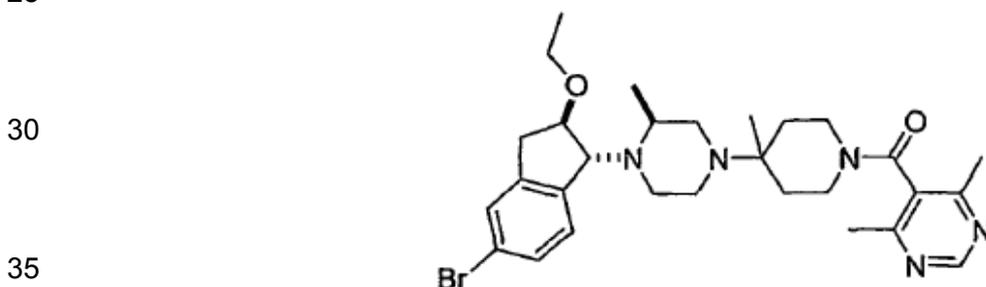


Etapa E

Triclorhidrato de (2S)-1-[(1R,2R)-5-Bromo-2-etoxi-2,3-dihidro-1H-inden-1-il]-2-metil-4-(4-metilpiperidin-4-il)piperazina

20

A una solución de terc-butil 4-[(3S)-4-[(1R,2R)-5-bromo-2-etoxi-2,3-dihidro-1H-inden-1-il]-3-metilpiperazin-1-il]-4-metilpiperidina-1-carboxilato (50 mg, 0,093 mmol) en tetrahidrofurano (3 ml), se añadió una solución 4,00 M de cloruro de hidrógeno en 1,4-dioxano (3 ml). Se agitó la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante 1 hora. La evaporación a presión reducida proporcionó el producto des-Boc deseado.



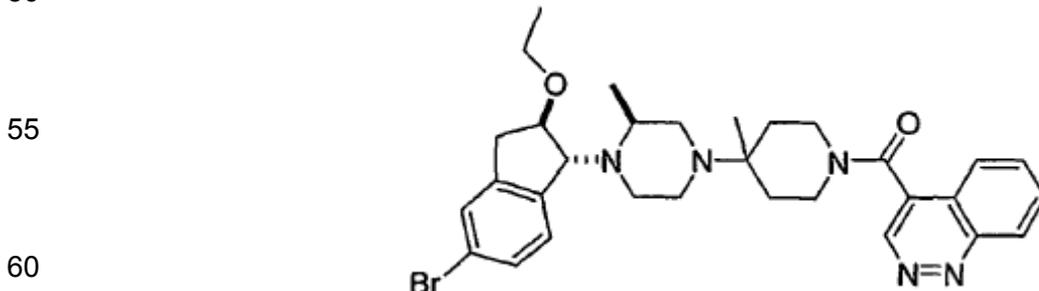
Etapa F

40

5-[(4-[(3S)-4-[(1S,2R)-5-Bromo-2-etoxi-2,3-dihidro-1H-inden-1-il]-3-metilpiperazin-1-il]-4-metilpiperidin-1-il)carbonil]-4,6-dimetilpirimidina

45

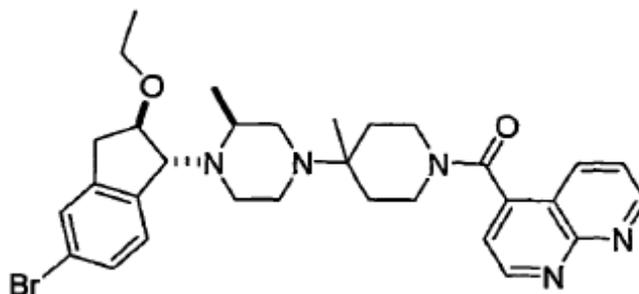
A una suspensión de triclorhidrato de (2S)-1-[(1R,2R)-5-bromo-2-etoxi-2,3-dihidro-1H-inden-1-il]-2-metil-4-(4-metilpiperidin-4-il)piperazina (50 mg, 0,0916 mmol) en cloruro de metileno (6 ml) se añadieron ácido 4,6-dimetilpirimidina-5-carboxílico (27,88 mg, 0,183 mmol), clorhidrato de N-(3-dimetilaminopropil)-N'-etilcarbodiimida (21,07 mg, 0,11 mmol), 1-hidroxibenzotriazol (13,62 mg, 0,101 mmol) y trietilamina (0,0894 ml, 0,641 mmol). Se agitó la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante toda la noche. La cromatografía directa sobre gel de sílice con MeOH/EtOAc al 10% (NH₄OH al 1%) proporcionó el producto deseado (42 mg, 80%). LC-MS [M+1] = 570,10; 572,05.



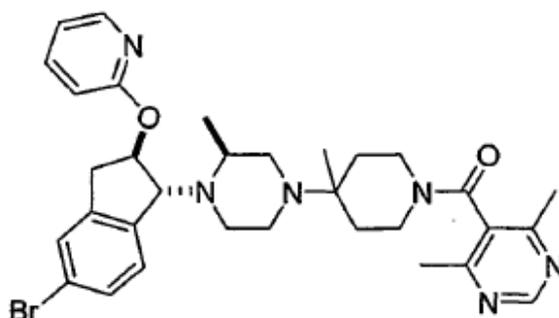
65

Ejemplo 19**4-[(4-{(3S)-4-[(1R,2R)-5-bromo-2-etoxi-2,3-dihidro-1H-inden-1-il]-3-metilpiperazin-1-il}-4-metilpiperidin-1-il)carbonil]cinolina**

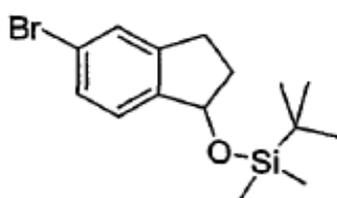
Este compuesto se preparó básicamente como se describe en el Ejemplo 18 utilizando materiales de partida apropiados. MS (M+H)⁺ 592,3; 594,3.

**Ejemplo 20****4-[(4-{(3S)-4-[(1R,2R)-5-Bromo-2-etoxi-2,3-dihidro-1H-inden-1-il]-3-metilpiperazin-1-il}4-metilpiperidin-1-il)carbonil]-1,8-naftiridina**

Este compuesto se preparó básicamente como se describe en el Ejemplo 18 utilizando materiales de partida apropiados. MS (M+H)⁺ 592,3; 594,3.

**Ejemplo 21****5-[(4-{(3S)-4-[(1R,2R)-5-Bromo-2-(piridin-2-iloxi)-2,3-dihidro-1H-inden-1-il]-3-metilpiperazin-1-il}-4-metilpiperidin-1-il)carbonil]-4,6-dimetilpirimidina**

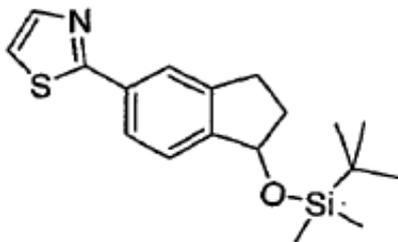
Este compuesto se preparó básicamente como se describe en el Ejemplo 18 utilizando materiales de partida apropiados. MS: (M+H)⁺ 619,3; 621,3.

Ejemplo 22**5-[(4-{(3S)-4-[(1R,2R)-2-Etoxi-5-(1,3-tiazol-2-il)-2,3-dihidro-1H-inden-1-il]-3-metilpiperazin-1-il}-4-metilpiperidin-1-il)carbonil]4,6-dimetilpirimidina**

Etapa A

[(5-Bromo-2,3-dihidro-1H-inden-1-il)oxi](terc-butil)dimetilsilano

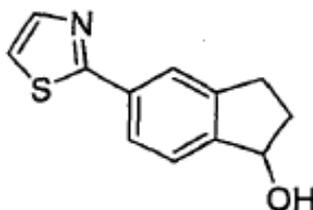
5 A una solución de 5-bromoindan-1-ol (4,00 g, 18,8 mmol) en N,N-dimetilformamida (25,00 ml), se añadieron trietilamina (5,23 ml, 37,5 mmol), cloruro de *terc*-butildimetilsililo (4,244 g, 28,16 mmol) y 4-dimetilaminopiridina (115 mg, 0,939 mmol) a temperatura ambiente. Se agitó la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante 3 horas. Se diluyó la mezcla con éter (100 ml) y se inactivó con agua. Se extrajo la fase acuosa con éter (4 x 40 ml).
10 Se lavaron los extractos combinados con salmuera, se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtraron y se evaporaron a presión reducida. La cromatografía sobre gel de sílice con EtOAc/hexano al 5% proporcionó el producto deseado (6,05 g, 98%).



Etapa B

2-(1-[(terc-Butil(dimetil)silil]oxi)-2,3-dihidro-1H-inden-5-il)-1,3-tiazol

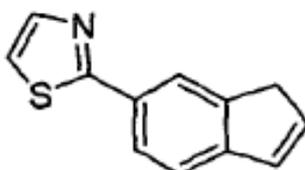
25 A una suspensión agitada de cinc (899 mg, 13,75 mmol) en tetrahidrofurano (1,60 ml), se añadió 1,2-dibromoetano (0,118 ml, 1,37 mmol). Se calentó la suspensión con una pistola de aire caliente hasta que no hubo desprendimiento de gas etileno. Se añadieron clorotrimetilsilano (0,0698 ml, 0,55 mmol) y una solución de 2-bromotiazol (0,413 ml, 4,58 mmol) en tetrahidrofurano. Después de 15 minutos se añadieron [(5-bromo-2,3-dihidro-1H-inden-1-il)oxi](terc-butil)dimetilsilano (1,0 g, 3,055 mmol) y tetraquis(trifenilfosfina)paladio(0) (70,6 mg, 0,0611 mmol) disueltos en tetrahidrofurano (8,00 ml). Se agitó a reflujo la mezcla durante 24 horas y se inactivó con 15 ml de salmuera. Se separó la capa orgánica y se extrajo la fase acuosa con cloruro de metileno (25 ml x 3). Se lavaron los extractos combinados con salmuera, se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro y se evaporaron a presión reducida. La cromatografía sobre gel de sílice con EtOAc/hexano al 2,5% proporcionó el producto de acoplamiento deseado (800 mg, 79%).
30
35



Etapa C

5-(1,3-Tiazol-2-il)indan-1-ol

50 A una solución de 2-(1-[(terc-butil(dimetil)silil]oxi)-2,3-dihidro-1H-inden-5-il)-1,3-tiazol (630 mg, 1,9 mmol) en tetrahidrofurano (10,00 ml), se añadió una solución 1,00 M de fluoruro de tetrabutilamonio, trihidrato en tetrahidrofurano (1,90 ml) a 0°C. Se retiró el baño de hielo y se agitó la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante 1 hora. Se diluyó la mezcla con éter, se lavó con solución acuosa saturada de NaCl, se secó sobre MgSO₄ anhidro, se filtró y se evaporó a presión reducida, proporcionando el producto deseado (410 mg, 99%).
55



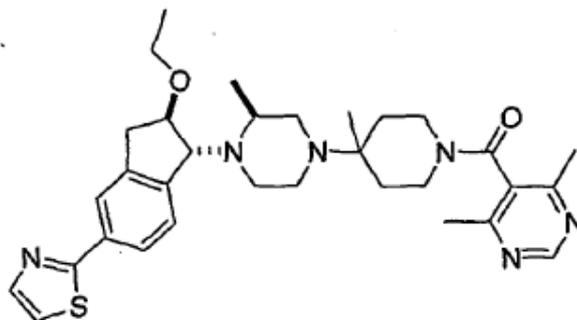
Etapa D

2-(1H-inden-6-il)-1,3-tiazol

5 A una solución de 5-(1,3-tiazol-2-il)indan-1-ol (900,00 mg, 0,0041420 mol) en tetrahidrofurano (20,00 ml) se añadió una solución 1,0 M de cloruro de hidrógeno en agua (20,00 ml). Se calentó a reflujo la mezcla de reacción durante toda la noche. Después de enfriar a temperatura ambiente, se interrumpió la reacción con 30 ml de solución acuosa de NaOH 1 N. Se separó la capa orgánica y se extrajo la fase acuosa con EtOAc (3 x 30 ml). Se lavaron los extractos combinados con salmuera, se secaron sobre MgSO₄ anhidro, se filtraron y se evaporaron a presión reducida, proporcionando el producto deseado (381 mg, 46%). LC-MS [M+1] = 200,2.

15

20



25 Etapa E

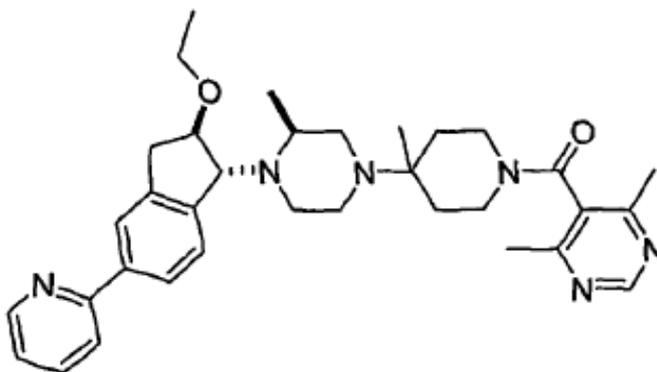
5-[(4-[(3S)-4-[(1R,2R)-2-Etoxi-5-(1,3-tiazol-2-il)-2,3-dihidro-1H-inden-1-il]-3-metilpiperazin-1-il]-4-metilpiperidin-1-il)carbonil]-4,6-dimetilpirimidina

30 Partiendo del compuesto intermedio de la etapa D, se preparó el compuesto del título utilizando procedimientos análogos a los descritos para el Ejemplo 18. MS (M+H) 575,2.

35

40

45



Ejemplo 23

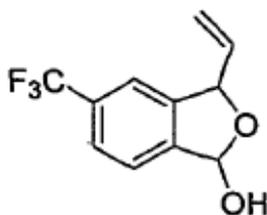
50 5-[(4-[(3S)-4-[(1R,2R)-2-Etoxi-5-piridin-2-il]-2,3-dihidro-1H-inden-1-il]-3-metilpiperazin-1-il]-4-metilpiperidin-1-il)carbonil]-4,6-dimetilpirimidina

Se preparó el compuesto del título de manera análoga a la del Ejemplo 22. MS (M+H) 569,3.

55 Ejemplo 24

60 5-[(4-[(3S)-4-[3-Metoxi-5-(trifluorometil)-2,3-dihidro-1H-inden-1-il]-3-metilpiperazin-1-il]-4-metilpiperidin-1-il)carbonil]-4,6-dimetilpirimidina

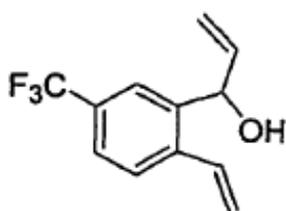
65



Etapa A

5-(Trifluorometil)-3-vinil-1,3-dihidro-2-benzofurano-1-ol

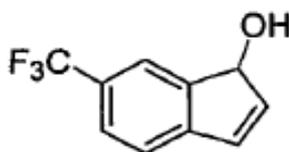
5 A una solución de N,N,N'-trimetil-1,2-etanodiamina (4,76 ml, 37,4 mmol) en tetrahidrofurano (150,00 ml), se añadió una solución 1,6 M de n-butil-litio en hexano (25,7 ml) a -40°C. La solución incolora se volvió de color amarillo claro. Se retiró el baño frío y se agitó la reacción durante 30 minutos mientras se calentaba a -15°C. La reacción se volvió a enfriar a -40°C y se añadió 4-trifluorometilbenzaldehído (5,00 ml, 37,4 mmol). Se agitó la reacción a -50°C durante 35 minutos antes de llevar a cabo una segunda adición de una solución 1,60 M de n-butil-litio en hexano. Se dejó calentar la reacción a -25°C y se mantuvo a -25°C durante 2 horas, momento en el que se añadió acroleína (2,75 ml, 41,2 mmol). Se agitó la mezcla de reacción durante toda la noche y se inactivó mediante adición de 30 ml de solución acuosa de HCl 6 N. Se separó la capa orgánica y se extrajo dos veces la fase acuosa con EtOAc (2 x 30 ml). Se lavaron los extractos combinados con salmuera, se secaron sobre Na₂SO₄, se evaporaron a vacío y se purificaron mediante cromatografía ultrarrápida, proporcionando el producto deseado (2,4 g, rendimiento del 28%). LC-MS [M+1] = 231,2.



Etapa B

1-[5-(Trifluorometil)-2-vinilfenil]prop-2-en-1-ol

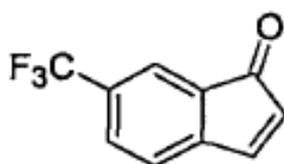
30 Se disolvió bromuro de trifenilmetilfosfonio (1,71 g, 4,78 mmol) en éter (20,00 ml). Después de enfriar a 0°C, se añadió rápidamente una solución 1,60 M de n-butil-litio en hexano (2,72 ml) con una jeringa y se calentó la mezcla resultante de color naranja a temperatura ambiente y se agitó durante toda la noche. Se detuvo la agitación para dejar sedimentar los sólidos y a continuación se transfirió el carbanión por medio de una cánula a una solución de 5-(trifluorometil)-3-vinil-1,3-dihidro-2-benzofurano-1-ol (1,00 g, 4,34 mmol) en éter (10,00 ml) mientras se agitaba a 0°C. Después de la adición, se retiró el baño de hielo y se calentó a reflujo la mezcla durante toda la noche. Se dejó enfriar la reacción y a continuación se separaron los sólidos por filtración y se lavaron con una pequeña cantidad de éter. La mayor parte de los disolventes se evaporaron y se cargó el producto bruto sobre gel de sílice y se eluyó con hexano/EtOAc (10:1), proporcionando el producto deseado (0,81 g, 82%), LC-MS [M+1] = 229,2.



Etapa C

6-(Trifluorometil)-1H-inden-1-ol

55 A una solución del 1-[5-(trifluorometil)-2-vinilfenil]prop-2-en-1-ol (462 mg, 2,02 mmol) en cloruro de metileno (20 ml) en atmósfera de nitrógeno, se añadió bencilideno-bis(triciclohexilfosfina)dicloro-rutenio (70 mg, 0,08 mmol). Se agitó la mezcla de color oscuro a 25°C durante 30 minutos y se concentró. Se purificó el resto mediante cromatografía ultrarrápida, proporcionando el compuesto deseado (278,1 mg, 68%). LC-MS [M+1] = 279,2.



Etapa D

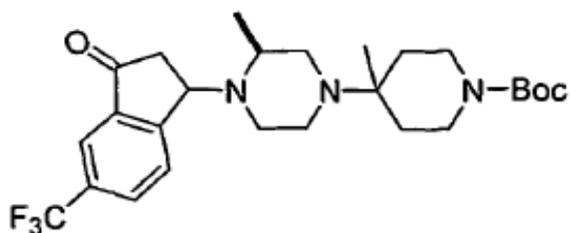
6-(Trifluorometil)-1H-inden-1-ona

5 A una solución de clorocromato de piridinio (1,08 g, 5,0 mmol) en cloruro de metileno (15 ml) se añadió, gota a gota, una solución de 6-(trifluorometil)-1H-inden-1-ol (500 mg, 2,498 mmol) en cloruro de metileno (10 ml). Después de agitación durante 14 horas, se añadió éter (30 ml), y se filtró la mezcla de reacción a través de gel de sílice. Se concentró el filtrado a vacío. Se sometió a cromatografía el material bruto (hexano/EtOAc 10:1), proporcionando 200 mg (40%) del producto. LC-MS [M+1] = 199,2.

10

15

20



Etapa E

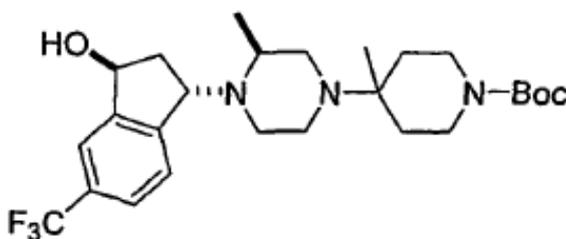
terc-Butil 4-Metil-4-{3-metil-4-[3-oxo-5-(trifluorometil)-2,3-dihidro-1H-inden-1-il]piperazin-1-il}piperidina-1-carboxilato

25 Se calentó a 60°C una solución de 6-(trifluorometil)-1H-inden-1-ona (100 mg, 0,505 mmol) y terc-butil-4-metil-4-(3-metilpiperazin-1-il)piperidina-1-carboxilato (420 mg, 1,412 mmol) en tetracloruro de carbono (8,00 ml), durante 18 horas con agitación. Después de la evaporación del disolvente, se purificó el resto sobre gel de sílice, proporcionando dos diastereoisómeros (relación 3/1). Rendimiento 180 mg (72%). LC-MS [M+1] = 496,4.

30

35

40



Etapa F

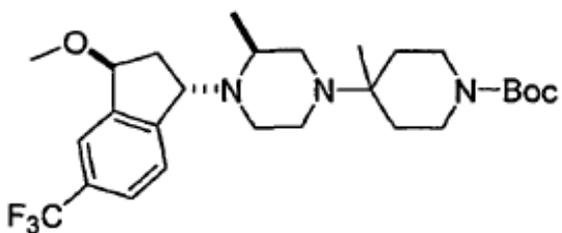
45 *terc-Butil 4-{(3S)-4-[3-Hidroxi-5-(trifluorometil)-2,3-dihidro-1H-inden-1-il]-3-metilpiperazin-1-il}-4-metilpiperidina-1-carboxilato*

50 A una solución de terc-butil 4-metil-4-{3-metil-4-[3-oxo-5-(trifluorometil)-2,3-dihidro-1H-inden-1-il]piperazin-1-il}piperidina-1-carboxilato (100 mg, 0,202 mmol) en etanol (7 ml) se añadió borohidruro de sodio (57 mg, 1,5 mmol). Se agitó la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante 2 horas. Se evaporó el disolvente a vacío, y se inactivó el resto con 10 ml de solución de NaOH acuoso 1 N y 10 ml de EtOAc. Se separó la fase orgánica y se extrajo dos veces la capa acuosa con EtOAc (2 x 15 ml). Se lavaron los extractos combinados con salmuera, se secaron sobre Na₂SO₄ y se evaporaron a presión reducida, proporcionando el producto deseado que se utilizó directamente para la siguiente etapa (93 mg, 92%). LC-MS [M+1] = 498,4.

55

60

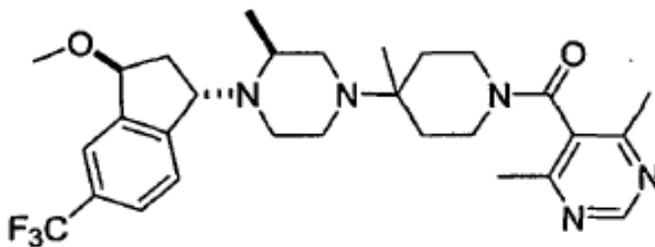
65



Etapa G

terc-Butil 4-[(3S)-4-[3-Metoxi-5-(trifluorometil)-2,3-dihidro-1H-inden-1-il]-3-metilpiperazin-1-il]-4-metilpiperidina-1-carboxilato

A una suspensión de hidruro de sodio (150 mg, 3,75 mmol) en tetrahidrofurano (15 ml) se añadió una solución de terc-butil 4-[(3S)-4-[3-hidroxi-5-(trifluorometil)-2,3-dihidro-1H-inden-1-il]-3-metilpiperazin-1-il]-4-metilpiperidina-1-carboxilato (92 mg, 0,185 mmol) en tetrahidrofurano (5 ml). Se agitó la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante 1 hora antes de añadir yoduro de metilo (0,50 ml, 8,05 mmol). Se agitó la reacción continuamente a temperatura ambiente durante toda la noche y se interrumpió mediante adición de 10 ml de agua y 10 ml de EtOAc. Se separó la fase orgánica y se extrajo dos veces la capa acuosa con EtOAc (2 x 15 ml). Se lavaron los extractos combinados con salmuera, se secaron sobre Na₂SO₄ y se evaporaron a presión reducida, proporcionando el producto bruto (81 mg, 85%) que se utilizó directamente para la siguiente etapa. LC-MS [M+1] = 511,3.

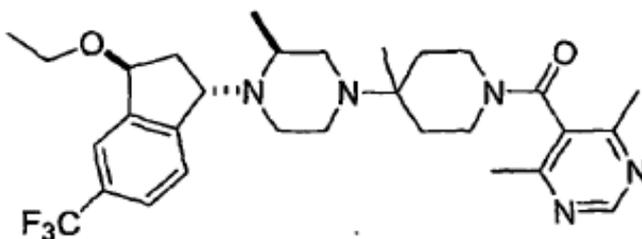


Etapa H

5-[(4-[(3S)-4-[3-Metoxi-5-(trifluorometil)-2,3-dihidro-1H-inden-1-il]-3-metilpiperazin-1-il]-4-metilpiperidin-1-il)carbonil]-4,6-dimetilpirimidina

Se disolvió terc-Butil 4-[(3S)-4-[3-metoxi-5-(trifluorometil)-2,3-dihidro-1H-inden-1-il]-3-metilpiperazin-1-il]-4-metilpiperidina-1-carboxilato (85 mg, 0,166 mmol) en una solución 4,00 M de cloruro de hidrógeno en 1,4-dioxano (2 ml). Se agitó la mezcla durante 1 hora y se concentró a sequedad y se bombeó a vacío.

A una suspensión de ácido 4,6-dimetil-pirimidina-5-carboxílico (50,6 mg, 0,333 mmol) en acetonitrilo (4 ml) a 0°C, se añadió una gota de DMF (utilizado como catalizador), seguido de cloruro de oxalilo (0,028 ml, 0,333 mmol). Se agitó la suspensión resultante a temperatura ambiente durante 2 horas. Se añadió a la mezcla de reacción la solución del anterior clorhidrato de amina en acetonitrilo (4 ml) en presencia de trietilamina (0,139 ml, 0,998 mmol) a 0°C. Se calentó la suspensión resultante a 45°C-50°C durante 6 horas y a 80°C durante 3 horas. La cromatografía directa sobre gel de sílice proporcionó el producto deseado (71 mg, 78%). LC-MS [M+1] = 546,3.



Ejemplo 24

5-[(4-[(3S)-4-[3-Etoxi-5-(trifluorometil)-2,3-dihidro-1H-inden-1-il]-3-metilpiperazin-1-il]-4-metilpiperidin-1-il)carbonil]-4,6-dimetilpirimidina

Se preparó el compuesto del título de manera análoga a la del Ejemplo 23. MS (M+H) 560,2.

Ejemplo A

Expresión de CCR5

Se obtuvo una leucoforesis (Biological Specialty, Colmar, PA), de donantes normales sin tratamiento farmacológico y se aislaron células mononucleares de sangre periférica (PBMC) mediante centrifugación en

gradiente de densidad. Se aislaron adicionalmente los monocitos por medio de elutriación centrífuga. Después de ser lavados, se resuspendieron los monocitos a una concentración de 10^6 células/ml con RPMI (Invitrogen, Carlsbad, CA) complementado con FBS al 10% (Hyclone, Logan, UT) y 10 ng/ml-20 ng/ml de IL-10 humana recombinante (R&D Systems, Minneapolis, MN) y se incubaron en el mismo medio a 37°C con CO₂ al 5% durante 24-48 horas. A continuación, se verificó la expresión de CCR5 en los monocitos tratados con IL-10 tiñendo las células con un anticuerpo anti-CCR5 humano conjugado con PE (PharMingen, San Diego, CA), seguido de análisis FACS utilizando FACSCalibur (BD Biosciences, Bedford, MA).

Ejemplo B

Ensayo de unión a CCR5

En una placa filtrante de 96 pocillos MultiScreen™ (Millipore Systems, Billerica, MA), se incubaron 3×10^5 monocitos tratados con IL-10 en 150 µl de RPMI (Invitrogen, Carlsbad, CA) con HEPES 20 mM (Invitrogen, Carlsbad, CA) y BSA al 0,3% (Sigma, St Louis, MO), a temperatura ambiente durante 1 hora, con ¹²⁵I-MIP-1β 0,2 nM (Perkin Elmer, Boston, MA) y varias concentraciones de compuesto de la invención. Se determinó la unión no específica incubando las células con MIP-1β 0,3 µM (R&D Systems, Minneapolis, MN). Se interrumpió la reacción de unión recogiendo las células sobre el filtro de la placa en un colector de vacío (Millipore Systems, Billerica, MA). A continuación, se lavó el filtro 5 veces con medio RPMI (Invitrogen, Carlsbad, CA), complementado con HEPES 20 mM (Invitrogen, Carlsbad, CA), BSA al 0,3% (Sigma, St Louis, MO) y NaCl 0,4 M en el colector de vacío, se secó al aire y se sacó de la placa. Se perforaron las placas filtrantes correspondientes a los pocillos de muestra en una placa filtrante utilizando el sistema Millipore Punch System (Millipore Systems, Billerica, MA). Se determinó la cantidad de radiactividad unida en cada placa filtrante mediante recuento en un contador gamma. La unión específica se definió como la unión total menos la unión no específica. Los datos de unión se evaluaron con Prism (GraphPad Software, San Diego, CA). Se descubrió que los compuestos de la invención tienen una afinidad de unión de aproximadamente 1 µM o menos según este ensayo.

Ejemplo C

Ensayo de entrada del VIH-1

Se generan viriones indicadores de VIH-1 de replicación defectuosa por cotransfección de un plásmido que codifica la cepa NL4-3 de VIH-1 (que ha sido modificada por mutación del gen de la envoltura e introducción de un plásmido indicador de luciferasa) junto con un plásmido que codifica uno de varios genes de la envoltura de VIH-1 como describen, por ejemplo, Connor *et al.*, *Virology*, 206 (1995), 935-944. Después de la transfección de los dos plásmidos mediante precipitación con fosfato de calcio, se recogen los sobrenadantes virales el día 3 y se determina un título viral funcional. A continuación se utilizan estas reservas para infectar células U87 que expresan CD4 de manera estable y el receptor de quimiocinas CCR5 que se ha preincubado con o sin compuesto de ensayo. Se llevan a cabo las infecciones durante 2 horas a 37°C, se lavan las células y se sustituyen los medios con medios de nueva aportación que contienen el compuesto. Se incuban las células durante 3 días, se lisan y se determina la actividad luciferasa. Los resultados se presentan como la concentración de compuesto necesaria para inhibir el 50% de la actividad luciferasa en los cultivos testigo.

Ejemplo D

Ensayo de replicación de VIH-1 en células MT-4

Pueden llevarse a cabo ensayos de replicación de inhibición de VIH-1 NL4.3 (o III_B) como se ha descrito anteriormente (Bridger, *et al.*, *J. Med. Chem.* 42:3971-3981 (1999); De Clercq, *et al.*, *Proc. Natl. Acad. Sci.* 89:5286-5290 (1992); De Clercq, *et al.*, *Antimicrob. Agents Chemother.* 38:668-674 (1994); Bridger, *et al.*, *J. Med. Chem.* 38:366-378 (1995)). En resumen, se llevan a cabo en paralelo mediciones de citotoxicidad y actividad anti-VIH y se basan en la viabilidad de las células MT-4 que están infectadas con el VIH en presencia de diversas concentraciones de los compuestos de ensayo. Después de dejar proliferar las células MT-4 durante 5 días, se cuantifica el número de células viables mediante un procedimiento calorimétrico con 3-(4,5-dimetiltiazol-2-il)-2,5-difeniltetrazolio (MTT) basado en tetrazolio en microplacas de 96 pocillos. Pueden cuantificarse los resultados, produciendo los valores de CE₅₀ que representan la concentración necesaria para proteger el 50% de las células infectadas con el virus contra la citopaticidad del virus.

Ejemplo E

Ensayos de unión/inhibición del receptor de quimiocinas

Puede determinarse la capacidad de los compuestos de la invención para antagonizar la función de los receptores de quimiocinas (por ejemplo, CCR2) utilizando un cribado adecuado (por ejemplo, un ensayo de alto rendimiento). Por ejemplo, puede ensayarse un agente en un ensayo de acidificación extracelular, un ensayo de flujo de calcio, un ensayo de unión a ligando o ensayo de quimiotaxis (véase, por ejemplo, Hesselgesser *et al.*, *J. Biol.*

Chem. 273(25):15687-15692 (1998), los documentos WO 00/05265 y WO 98/02151, cada uno de los cuales se incorpora en el presente documento por referencia en su totalidad).

5 En un ensayo de ejemplo, se utiliza un receptor de quimiocinas que puede aislarse o derivarse por recombinación que tiene al menos una propiedad, actividad o característica funcional de un receptor de quimiocinas de mamífero. La propiedad específica puede ser una propiedad de unión (por ejemplo, a un ligando o inhibidor), una actividad de señalización (por ejemplo, la activación de una proteína G de mamífero, la inducción de un aumento rápido y transitorio de la concentración de calcio citosólico libre $[Ca^{++}]$), una función de respuesta celular (por ejemplo, la estimulación de la quimiotaxis o la liberación de mediadores inflamatorios por los leucocitos), y similares.

10 En una forma de realización, una composición que contiene un receptor de quimiocinas o variante de la misma se mantiene en condiciones adecuadas para la unión. Se pone en contacto el receptor con un compuesto a ensayar, y se detecta o se mide la unión.

15 En formas de realización adicionales, el ensayo es un ensayo basado en células en el que se utilizan células que se transfectan de manera estable o transitoria con un vector o casete de expresión que tiene una secuencia de ácidos nucleicos que codifica el receptor. Las células se mantienen en condiciones apropiadas para la expresión del receptor y se ponen en contacto con un agente en condiciones apropiadas para que se produzca la unión. Puede detectarse la unión utilizando técnicas convencionales. Por ejemplo, puede determinarse el grado de unión en relación con un testigo adecuado. Además, en lugar de células enteras puede utilizarse una fracción celular, tal como una fracción de membrana, que contenga el receptor.

25 La detección de la unión o formación de complejos entre los compuestos de la invención y los receptores de quimiocinas puede detectarse directa o indirectamente. Por ejemplo, puede el compuesto marcarse con un marcador adecuado (por ejemplo, marcador fluorescente, marcador, marcador isotópico, marcador enzimático, y similares) y puede determinarse la unión detectando el marcador. Puede evaluarse la unión competitiva y/o específica mediante estudios de competición o desplazamiento, utilizando un ligando o un agente sin marcar como competidor.

30 Puede presentarse la actividad antagonista de los agentes de ensayo como la concentración de inhibidor necesaria para una inhibición del 50% (valores de CI_{50}) de la unión específica en los ensayos de unión al receptor utilizando como ligando, por ejemplo, MCP-1 marcado con ^{125}I , y células mononucleares de sangre periférica (PBMC) preparadas a partir de sangre completa humana normal por medio de centrifugación en gradiente de densidad. La unión específica se define preferentemente como la unión total (por ejemplo, cpm totales en filtros) menos la unión no específica. La unión no específica se define como la cantidad de cpm que sigue detectándose en presencia de exceso de competidor no marcado (por ejemplo, MCP-1).

35 Pueden utilizarse las PBMC humanas descritas anteriormente en un ensayo de unión adecuado. Por ejemplo, pueden incubarse 200.000 a 500.000 células con MCP-1 0,1 nM a 0,2 nM marcado con ^{125}I , con o sin competidor no marcado (MCP-1 10 nM) o diversas concentraciones de los compuestos a ensayar. Puede prepararse MCP-1 marcado con ^{125}I mediante métodos adecuados o puede adquirirse de proveedores comerciales (Perkin Elmer, Boston, MA). Las reacciones de unión pueden realizarse en 50 μ l a 250 μ l de un tampón de unión que consiste en HEPES 1M pH 7,2, y BSA (albúmina de suero bovino) al 0,1%, durante 30 minutos a temperatura ambiente. Pueden interrumpirse las reacciones de unión recogiendo las membranas mediante filtración rápida a través de filtros de fibra de vidrio (Perkin Elmer) que pueden ponerse previamente en remojo en solución salina tamponada con fosfato (PBS) o polietilenoimina al 0,3%. Los filtros pueden aclararse con aproximadamente 600 μ l de tampón de unión que contiene PBS o NaCl 0,5 M, a continuación secarse, y puede determinarse la cantidad de radiactividad unida mediante recuento en un contador gamma (Perkin Elmer).

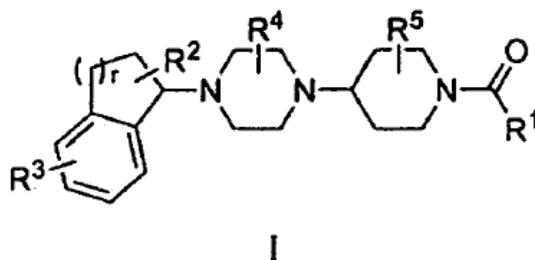
40 También puede determinarse la capacidad de los compuestos para antagonizar la función de los receptores de quimiocinas en un ensayo de quimiotaxis de leucocitos utilizando células adecuadas. Las células adecuadas incluyen, por ejemplo, líneas celulares, células recombinantes o células aisladas que expresan un receptor de quimiocinas (por ejemplo, CCR2) y experimentan quimiotaxis inducida por el ligando del receptor de quimiocinas (por ejemplo, MCP-1). El ensayo utiliza células mononucleares de sangre periférica humana, en una cámara de Boyden modificada (Neuro Probe). Se incuban 500.000 células en medios DMEM sin suero (Invitrogen) con o sin los inhibidores y calentados a 37°C. También se precalienta la cámara de quimiotaxis (Neuro Probe). Se añaden a la cámara inferior 400 μ l de MCP-1 10 nM calentado en todos los pocillos excepto el testigo negativo que tiene añadido DMEM. Se coloca en la parte superior un filtro de membrana de 8 micrones (Neuro Probe) y se cierra la tapa de la cámara. A continuación, se añaden las células a los orificios en la tapa de la cámara que están asociados con los pocillos de la cámara por debajo de la membrana de filtración. Se incubaba toda la cámara a 37°C, CO_2 al 5% durante 30 minutos. A continuación se aspiran las células, se abre la tapa de la cámara y se saca el filtro suavemente. Se lava 3 veces la parte superior del filtro con PBS y se deja intacta la parte inferior. Se seca al aire el filtro y se tiñe con tinción de Wright Geimsa (Sigma). Se cuentan los filtros mediante microscopía. Los pocillos testigos negativos hacen las veces de nivel de fondo y se restan de todos los valores. Puede determinarse la potencia del antagonista comparando el número de células que migran a la cámara inferior en los pocillos que contienen el antagonista, con el número de células que migran a la cámara inferior en los pocillos testigo con MCP-1.

Los compuestos de la presente invención pueden considerarse activos si tienen valores de CI_{50} en el intervalo comprendido entre aproximadamente 0,01 nM y aproximadamente 500 nM para el ensayo de unión anteriormente indicado. En los ensayos de quimiotaxis, los compuestos activos tienen valores de CI_{50} en el intervalo comprendido entre aproximadamente 1 nM y aproximadamente 3.000 nM.

5

REIVINDICACIONES

1. Compuesto de Fórmula I:



o sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que:

R¹ es heteroarilo opcionalmente sustituido por uno o más R⁶;

R² es H, halo, ciano, nitro, alquilo C₁-C₆, haloalquilo C₁-C₆, alquenilo C₂-C₆, alquinilo C₂-C₆, arilo, heteroarilo, cicloalquilo C₃-C₇, heterocicloalquilo, SOR⁷, SO₂R⁷, COR⁸, OR⁹, SR⁹, COOR⁹, NR¹⁰R¹¹ o NR¹⁰COR⁸;

R³ es F, Cl, Br, I, haloalquilo C₁-C₄, haloalcoxi C₁-C₄ o heteroarilo;

R⁴ es H, alquilo C₁-C₆, alquenilo C₂-C₆, alquinilo C₂-C₆ o haloalquilo C₁-C₆;

R⁵ es H, alquilo C₁-C₆, alquenilo C₂-C₆, alquinilo C₂-C₆ o haloalquilo C₁-C₆;

R⁶ es H, alquilo C₁-C₆, alquenilo C₂-C₆, alquinilo C₂-C₆, haloalquilo C₁-C₆, alcoxi C₁-C₆, haloalcoxi C₁-C₆, amino, (alquilo C₁-C₆)amino o di(alquilo C₁-C₆)amino;

R⁷ es H, alquilo C₁-C₆, alquenilo C₂-C₆, alquinilo C₂-C₆, haloalquilo C₁-C₆, arilo, heteroarilo, cicloalquilo C₃-C₇, heterocicloalquilo, arilalquilo, heteroarilalquilo, (cicloalquilo C₃-C₇)alquilo, heterocicloalquilalquilo, o NR¹²R¹³;

R⁸ es H, alquilo C₁-C₆, alquenilo C₂-C₆, alquinilo C₂-C₆, haloalquilo C₁-C₆, arilo, heteroarilo, cicloalquilo C₃-C₇, heterocicloalquilo, arilalquilo, heteroarilalquilo, (cicloalquilo C₃-C₇)alquilo, heterocicloalquilalquilo, o NR¹²R¹³;

R⁹ es H, alquilo C₁-C₆, alquenilo C₂-C₆, alquinilo C₂-C₆, haloalquilo C₁-C₆, alcoxialquilo, haloalcoxialquilo, ariloxialquilo, heteroariloxialquilo, cicloalquiloxialquilo, heterocicloalquiloxialquilo, arilo, heteroarilo, cicloalquilo C₃-C₇, heterocicloalquilo, arilalquilo, heteroarilalquilo; (cicloalquilo C₃-C₇)alquilo o heterocicloalquilalquilo;

R¹⁰ y R¹¹ son cada uno, independientemente, H, alquilo C₁-C₆, alquenilo C₂-C₆, alquinilo C₂-C₆, haloalquilo C₁-C₆, arilo, heteroarilo, cicloalquilo C₃-C₇, heterocicloalquilo, arilalquilo, heteroarilalquilo; (cicloalquilo C₃-C₇)alquilo o heterocicloalquilalquilo,

o R¹⁰ y R¹¹ junto con el átomo de N al que están unidos forman un grupo heterocicloalquilo de 3, 4, 5, 6 ó 7 miembros;

R¹² y R¹³ son cada uno, independientemente, H, alquilo C₁-C₆, alquenilo C₂-C₆, alquinilo C₂-C₆, haloalquilo C₁-C₆, arilo, heteroarilo, cicloalquilo C₃-C₇, heterocicloalquilo, arilalquilo, heteroarilalquilo; (cicloalquilo C₃-C₇)alquilo o heterocicloalquilalquilo;

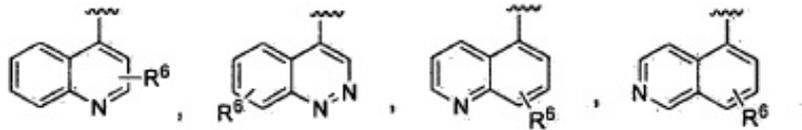
o R¹² y R¹³ junto con el átomo de N al que están unidos forman un grupo heterocicloalquilo de 3, 4, 5, 6 ó 7 miembros;

r es 1, 2 ó 3.

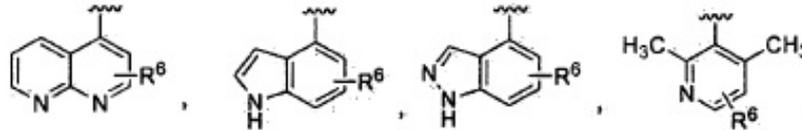
2. Compuesto según la reivindicación 1, o sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que R¹ es un grupo heteroarilo de 5, 6, 9 ó 10 miembros que contiene al menos un átomo de N en el anillo, en el que dicho grupo heteroarilo de 5, 6, 9 ó 10 miembros está opcionalmente sustituido por 1, 2, 3 ó 4 grupos R⁶.

3. Compuesto según la reivindicación 1, o sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que R¹ es:

5

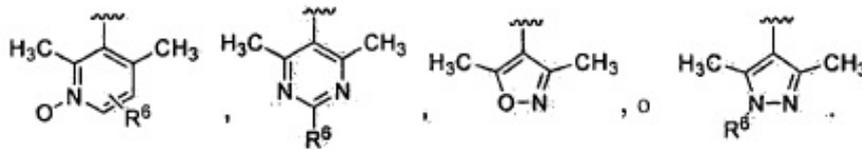


10



15

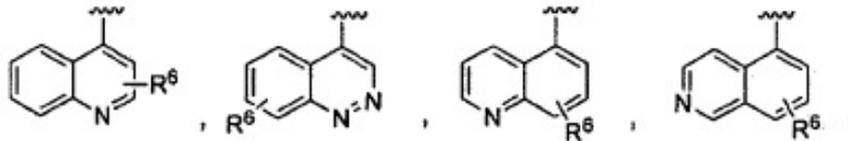
20



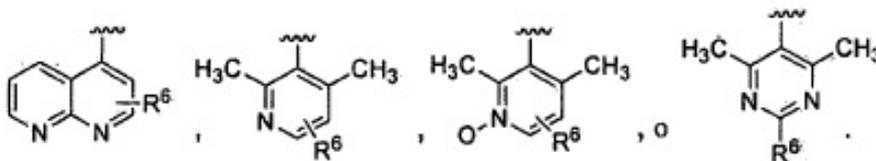
25

4. Compuesto según la reivindicación 1, o sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que R¹ es:

30



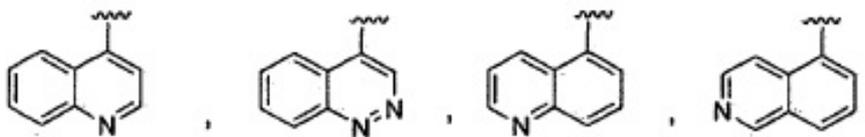
35



40

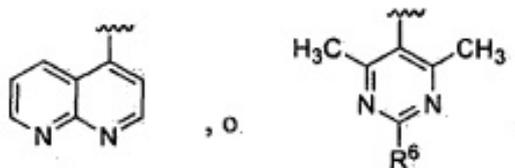
5. Compuesto según la reivindicación 1, o sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que R¹ es:

45



50

55



60

6. Compuesto según la reivindicación 1, o sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que R² es H, alquilo C₁-C₆, haloalquilo C₁-C₆, OR⁹, SR⁹ o NR¹⁰R¹¹.

65

7. Compuesto según la reivindicación 1, o sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que R² es H u OR⁹:

8. Compuesto según la reivindicación 1, o sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que R³ es F, Br, CF₃ o heteroarilo de 6 ó 5 miembros.

5 9. Compuesto según la reivindicación 1, o sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que R⁴ es alquilo C₁-C₆.

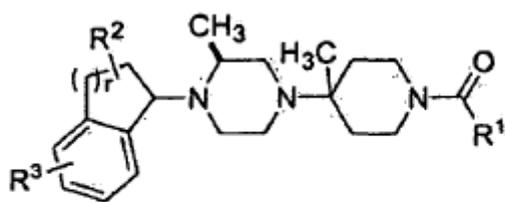
10. Compuesto según la reivindicación 1, o sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que R⁴ es metilo.

10 11. Compuesto según la reivindicación 1, o sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que R⁵ es alquilo C₁-C₆.

12. Compuesto según la reivindicación 1, o sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que R⁵ es metilo.

13. Compuesto según la reivindicación 1, o sal farmacéuticamente aceptable del mismo, que tiene la Fórmula IIa:

15



20

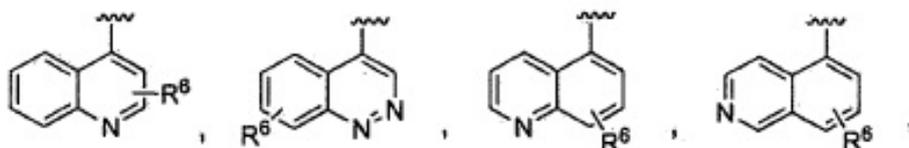
IIa

25

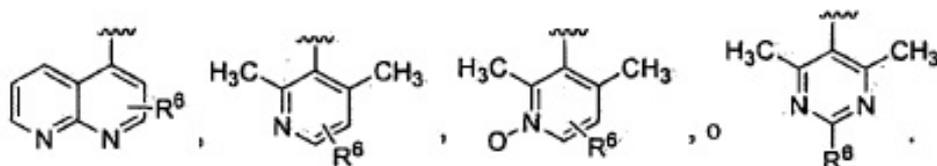
o forma de sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

14. Compuesto según la reivindicación 13, o sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que R¹ es:

30



35

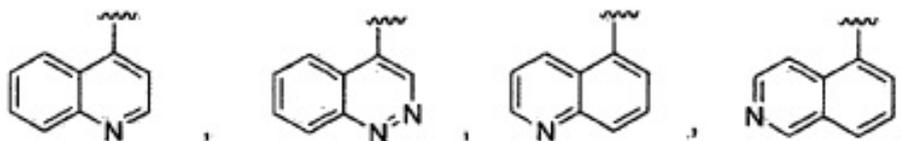


40

45

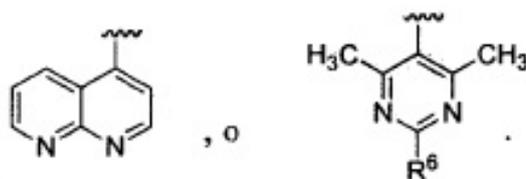
15. Compuesto según la reivindicación 13, o sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que R¹ es:

50



55

60



65

16. Compuesto según la reivindicación 1 seleccionado de entre:

- 5 5-({4-[(3S)-4-(5-bromo-2,3-dihidro-1H-inden-1-il)-3-metilpiperazin-1-il]-4-metilpiperidin-1-il}carbonil)-4,6-dimetilpirimidina;
- 5-({4-[(3S)-4-(5-fluoro-2,3-dihidro-1H-inden-1-il)-3-metilpiperazin-1-il]-4-metilpiperidin-1-il}carbonil)-4,6-dimetilpirimidina;
- 10 5-({4-[(3S)-4-(6-bromo-2,3-dihidro-1H-inden-1-il)-3-metilpiperazin-1-il]-4-metilpiperidin-1-il}carbonil)-4,6-dimetilpirimidina;
- 5-({4-[(3S)-4-(6-fluoro-2,3-dihidro-1H-inden-1-il)-3-metilpiperazin-1-il]-4-metilpiperidin-1-il}carbonil)-4,6-dimetilpirimidina ;
- 5-({4-[(3S)-4-(6-bromo-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-il)-3-metilpiperazin-1-il]-4-metilpiperidin-1-il}carbonil)-4,6-dimetilpirimidina ;
- 15 5-({4-[(3S)-4-(7-bromo-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-il)-3-metilpiperazin-1-il]-4-metilpiperidin-1-il}carbonil)-4,6-dimetilpirimidina;
- 4,6-dimetil-5-[(4-metil-4-[(3S)-3-metil-4-[6-(trifluorometil)-2,3-dihidro-1H-inden-1-il]piperazin-1-il]piperidin-1-il)carbonil]pirimidina;
- 4,6-dimetil-5-[(4-metil-4-[(3S)-3-metil-4-[5-(trifluorometil)-2,3-dihidro-1H-inden-1-il]piperazin-1-il]piperidin-1-il)carbonil]pirimidina;
- 20 1-((2S)-4-{1-[(4,6-dimetilpiperidin-5-il)carbonil]-4-metilpiperidin-4-il}-2-metilpiperazin-1-il)-5-(trifluorometil)indan-2-ol;
- 5-[(4-[(3S)-4-[2-metoxi-5-(trifluorometil)-2,3-dihidro-1H-inden-1-il]-3-metilpiperazin-1-il]-4-metilpiperidin-1-il)carbonil]-4,6-dimetilpirimidina;
- 25 diclorhidrato de 5-[(4-(3S)-4-[(1R,2R)-2-Etoxi-5-(trifluorometil)-2,3-dihidro-1H-inden-1-il]-3-metilpiperazin-1-il)-4-metilpiperidin-1-il]carbonil]-4,6-dimetilpirimidina;
- 5-[(4-[(3S)-4-[(1R,2R)-2-(2-Metoxietoxi)-5-(trifluorometil)-2,3-dihidro-1H-inden-1-il]-3-metilpiperazin-1-il)-4-metilpiperidin-1-il]carbonil]-4,6-dimetilpirimidina;
- 4-[(4-[(3S)-4-[(1S,2R)-2-Etoxi-5-(trifluorometil)-2,3-dihidro-1H-inden-1-il]-3-metilpiperazin-1-il)-4-metilpiperidin-1-il]carbonil]cinolina;
- 30 4-[(4-[(3S)-4-[(1R,2R)-2-Etoxi-5-(trifluorometil)-2,3-dihidro-1H-inden-1-il]-3-metilpiperazin-1-il)-4-metilpiperidin-1-il]carbonil]quinolina;
- 5-[(4-[(3S)-4-[(1R,2R)-2-Etoxi-5-(trifluorometil)-2,3-dihidro-1H-inden-1-il]-3-metilpiperazin-1-il)-4-metilpiperidin-1-il]carbonil]quinolina;
- 4-[(4-[(3S)-4-[(1R,2R)-2-Etoxi-5-(trifluorometil)-2,3-dihidro-1H-inden-1-il]-3-metilpiperazin-1-il)-4-metilpiperidin-1-il]carbonil]-1,8-naftiridina;
- 35 5-[(4-[(3S)-4-[(1R,2R)-2-Etoxi-5-(trifluorometil)-2,3-dihidro-1H-inden-1-il]-3-metilpiperazin-1-il)-4-metilpiperidin-1-il]carbonil]isoquinolina;
- 5-[(4-[(3S)-4-[(1R,2R)-5-Bromo-2-etoxi-2,3-dihidro-1H-inden-1-il]-3-metilpiperazin-1-il)-4-metilpiperidin-1-il]carbonil]-4,6-dimetilpirimidina;
- 40 4-[(4-[(3S)-4-[(1R,2R)-5-bromo-2-etoxi-2,3-dihidro-1H-inden-1-il]-3-metilpiperazin-1-il)-4-metilpiperidin-1-il]carbonil]cinolina;
- 4-[(4-[(3S)-4-[(1R,2R)-5-Bromo-2-etoxi-2,3-dihidro-1H-inden-1-il]-3-metilpiperazin-1-il)-4-metilpiperidin-1-il]carbonil]-1,8-naftiridina;
- 5-[(4-[(3S)-4-[(1R,2R)-5-Bromo-2-(piridin-2-iloxi)-2,3-dihidro-1H-inden-1-il]-3-metilpiperazin-1-il)-4-metilpiperidin-1-il]carbonil]-4,6-dimetilpirimidina;
- 45 5-[(4-[(3S)-4-[(1R,2R)-2-Etoxi-5-(1,3-tiazol-2-il)-2,3-dihidro-1H-inden-1-il]-3-metilpiperazin-1-il)-4-metilpiperidin-1-il]carbonil]-4,6-dimetilpirimidina;
- 5-[(4-[(3S)-4-[(1R,2R)-2-Etoxi-5-piridin-2-il-2,3-dihidro-1H-inden-1-il]-3-metilpiperazin-1-il)-4-metilpiperidin-1-il]carbonil]-4,6-dimetilpirimidina;
- 50 5-[(4-[(3S)-4-[3-Metoxi-5-(trifluorometil)-2,3-dihidro-1H-inden-1-il]-3-metilpiperazin-1-il)-4-metilpiperidin-1-il]carbonil]-4,6-dimetilpirimidina.

17. Compuesto que es 5-[(4-(3S)-4-[(1R,2R)-2-Etoxi-5-(trifluorometil)-2,3-dihidro-1H-inden-1-il]-3-metilpiperazin-1-il)-4-metilpiperidin-1-il]carbonil]-4,6-dimetilpirimidina, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

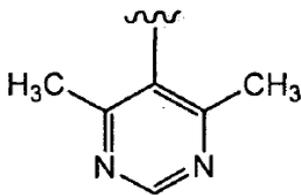
55 18. Compuesto según la reivindicación 18 que es diclorhidrato de 5-[(4-(3S)-4-[(1R,2R)-2-Etoxi-5-(trifluorometil)-2,3-dihidro-1H-inden-1-il]-3-metilpiperazin-1-il)-4-metilpiperidin-1-il]carbonil]-4,6-dimetilpirimidina.

19. Compuesto que es 5-[(4-[(3S)-4-[(1R,2R)-2-Etoxi-5-(1,3-tiazol-2-il)-2,3-dihidro-1H-inden-1-il]-3-metilpiperazin-1-il)-4-metilpiperidin-1-il]carbonil]-4,6-dimetilpirimidina, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

60 20. Compuesto según la reivindicación 1, o sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que R³ es F, Cl, Br, I o haloalquilo C₁-C₄.

65 21. Compuesto según la reivindicación 20, o sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que R¹ es

5



10

22. Compuesto según la reivindicación 20, o sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que R² es H u OR⁹.

15

23. Compuesto según la reivindicación 20, o sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que R³ es F, Br o CF₃.

20

24. Compuesto según la reivindicación 20, o sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que R⁴ es metilo.

25. Compuesto según la reivindicación 20, o sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que R⁵ es metilo.

25

26. Compuesto según la reivindicación 20, o sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que r es 1.

27. Composición que comprende un compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 26, o sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y un vehículo farmacéuticamente aceptable.

30

28. Método para modular la actividad de un receptor de quimiocinas *ex vivo* que comprende poner en contacto dicho receptor de quimiocinas con un compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 27, o sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

29. Método según la reivindicación 28 en el que dicha modulación corresponde a la inhibición.

30. Uso, en la fabricación de un medicamento para tratar una enfermedad o afección seleccionada de entre una enfermedad inflamatoria, un trastorno inmunitario y una infección viral en un paciente, de un compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 26, o sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

35

31. Compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 26, o sal farmacéuticamente aceptable del mismo para su uso en el tratamiento de una enfermedad o afección seleccionada de entre una enfermedad inflamatoria, un trastorno inmunitario y una infección viral en un paciente.

40

32. Uso según la reivindicación 30 o compuesto según la reivindicación 31, en el que dicha enfermedad o afección es una enfermedad inflamatoria.

33. Uso según la reivindicación 30 o compuesto según la reivindicación 31, en el que dicha enfermedad o afección es un trastorno inmunitario.

45

34. Uso según la reivindicación 30 o compuesto según la reivindicación 31, en el que dicha enfermedad o afección es una infección viral.

35. Uso o compuesto según la reivindicación 34 en el que dicha infección viral es la infección por VIH.

50

36. Uso o compuesto según la reivindicación 35 para su administración simultánea o secuencial con al menos un agente antiviral.