

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 671 323**

51 Int. Cl.:

**C07D 417/14** (2006.01)

**A61K 31/427** (2006.01)

**A61P 29/00** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **21.07.2014 PCT/EP2014/065639**

87 Fecha y número de publicación internacional: **29.01.2015 WO15011099**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **21.07.2014 E 14744031 (7)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **28.03.2018 EP 3024832**

54 Título: **Derivados 1-(piperazin-1-il)-2-([1,2,4]triazol-1-il)-etanona**

30 Prioridad:

**22.07.2013 WO PCT/IB2013/056001**

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

**06.06.2018**

73 Titular/es:

**IDORSIA PHARMACEUTICALS LTD (100.0%)  
Hegenheimermattweg 91  
4123 Allschwil, CH**

72 Inventor/es:

**CAROFF, EVA y  
MEYER, EMMANUEL**

74 Agente/Representante:

**CARPINTERO LÓPEZ, Mario**

**ES 2 671 323 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 1-(piperazin-1-il)-2-([1,2,4]triazol-1-il)-etanona

La presente invención se refiere a derivados de 1-(piperazin-1-il)-2-([1,2,4]triazol-1-il)-etanona novedosos de Fórmula (I), y sus usos como productos farmacéuticos. La invención también considera aspectos relacionados incluyendo procedimientos para la preparación de los compuestos, composiciones farmacéuticas que contienen uno o más compuestos de Fórmula (I), y especialmente sus usos como moduladores del receptor CXCR3.

Los receptores de quimiocina son un grupo de receptores acoplados a la proteína G (GPCR) que unen ligandos de quimiocina peptídicos con alta afinidad. La función predominante de los receptores de quimiocina es la de guiar el tráfico de leucocitos a órganos linfoides y tejidos bajo condiciones de reposo así como también durante inflamación, pero también se ha reconocido un papel a ciertos receptores de quimiocina sobre las células no hematopoyéticas y sus progenitores.

El receptor de quimiocina CXCR3 es un receptor acoplado a proteína G que se une a las quimiocinas inflamatorias CXCL9 (inicialmente denominadas MIG, monoquina inducida por interferón  $\gamma$ [INF- $\gamma$ ]), CXCL10 (IP-10, proteína 10 INF- $\gamma$ -inducible), y CXCL11 (I-TAC, célula T quimio-atrayente  $\alpha$  INF-  $\gamma$ -inducible). CXCR3 se expresa principalmente en linfocitos T auxiliar tipo 1 activado (Th1), pero también está presente en células destructoras naturales, macrófagos, células dendríticas y un subconjunto de linfocitos B. Los tres ligandos CXCR3 se expresan principalmente bajo condiciones inflamatorias, la expresión en tejido saludable es muy baja. Las células que pueden expresar ligandos CXCR3, por ejemplo después de exposición a citocinas inflamatorias tales como interferón- $\gamma$  o TNF- $\alpha$  incluyen diversas células estromales tal como células endoteliales, fibroblastos, células epiteliales, queratinocitos pero también incluyen células hematopoyéticas tal como macrófagos y monocitos. La interacción de CXCR3 y sus ligandos (de ahora en adelante denominados el eje CXCR3) se encuentra involucrada en guiar células que portan receptores a ubicaciones específicas en el cuerpo, particularmente a sitios de inflamación, lesión inmune y disfunción inmune y también se encuentra asociada con daño de tejidos, la inducción de apoptosis, crecimiento celular, y angiostasis. CXCR3 y sus ligandos son regulados hacia arriba y sumamente expresados en diversas situaciones patológicas incluyendo trastornos autoinmunes, inflamación, infección, rechazo de trasplante, fibrosis, neurodegeneración y cáncer.

Se corrobora un papel del eje CXCR3 en trastornos autoinmunes por parte de varias observaciones preclínicas y clínicas. Los trastornos autoinmunes en donde el análisis histológico de lesiones inflamatorias o niveles séricos de pacientes revelaron niveles elevados de ligandos CXCR3 o números aumentados de células positivas CXCR3 incluyen artritis reumatoide (RA), lupus eritematoso sistémico (SLE), nefritis lúpica, esclerosis múltiple (MS), enfermedad intestinal inflamatoria (IBD; que comprende enfermedad de Crohn y colitis ulcerativa), y diabetes mellitus tipo I (Groom, J. R. & Luster, A. D. Immunol Cell Biol 2011, 89, 207; Groom, J. R. & Luster, A. D. Exp Cell Res 2011, 317, 620; Lacotte, S., Brun, S., Muller, S. & Dumortier, H. Ann N Y Acad Sci 2009, 1173, 310). Dado que la expresión de ligandos CXCR3 es muy baja en tejido saludable, la evidencia correlativa citada con anterioridad fuertemente sugiere un papel de CXCR3 en enfermedades autoinmunes de los seres humanos.

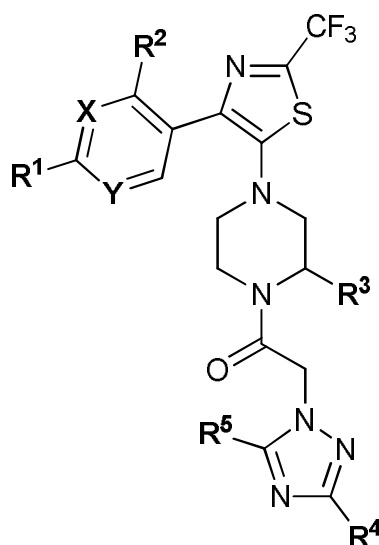
Los modelos de enfermedad preclínicos realizados con ratones deficientes de CXCR3, ratones deficientes de uno de los ligandos CXCR3 o el uso de anticuerpos que bloquean la función tanto de CXCR3 o uno de sus ligandos además corroboran un papel para el eje CXCR3 en patología inmune. Por ejemplo, se ha demostrado que ratones deficientes tanto de CXCR3 como del ligando de CXCR3 CXCL9 muestran patología reducida en un modelo para nefritis lúpica (Menke, J. y col. J Am Soc Nephrol 2008, 19, 1177). En un modelo animal para otra forma de inflamación de riñón, cistitis intersticial, se demostró que la administración de un anticuerpo que bloquea la función CXCL10 reduce la patología en cistitis inducida por ciclofosfamida (Sakthivel, S. K. y col. J Immune Based Ther Vaccines 2008, 6, 6). De modo similar, bloquear CXCL10 con un anticuerpo reduce la patología en un modelo animal de artritis reumatoide (Mohan, K. & Issekutz, T. B. J Immunol 2007, 179, 8463). De modo similar, en un modelo murino de enfermedad intestinal inflamatoria, un anticuerpo de bloqueo contra CXCL10 podría prevenir patología en un escenario terapéutico (Singh, U. P. y col. J Interferon Cytokine Res 2008, 28, 31). Además, experimentos realizados con tejido de ratones deficientes de CXCR3 sugieren un papel para CXCR3 en enfermedad celíaca, otro trastorno de tipo autoinmune (Lammers, K. M. y col. Gastroenterology 2008, 135, 194).

Las enfermedades inflamatorias que se encuentran asociados con una expresión elevada del eje CXCR3 incluyen trastorno pulmonar obstructivo crónico (COPD), asma, sarcoidosis, aterosclerosis y miocarditis (Groom, J. R. & Luster, A. D. Immunol Cell Biol 2011, 89, 207; Groom, J. R. & Luster, A. D. Exp Cell Res 2011, 317, 620).

Un estudio ha demostrado que las células positivas de CXCR3 se incrementan en los pulmones de fumadores con COPD en comparación con individuos saludables e inmunoreactividad para ligando de CXCR3 CXCL10 estaba presente en el epitelio bronquial de fumadores con COPD pero no en el epitelio bronquial de individuos control fumadores y no fumadores (Saetta, M. y col. Am J Respir Crit Care Med 2002, 165, 1404). Estos hallazgos sugieren que el eje CXCR3 puede estar involucrado en el reclutamiento de células inmunes que se dan en vías aéreas periféricas de fumadores con COPD. En concordancia con estas observaciones, un estudio preclínico de COPD reveló un atenuamiento de inflamación de pulmón aguda inducida por humo de cigarrillo en ratones deficientes de CXCR3 (Nie, L. y col. Respir Res 2008, 9, 82).

- 5 En una investigación de aterosclerosis, la expresión de CXCR3 se halló en todas las células T dentro de lesiones ateroscleróticas humanas. Los ligandos de CXCR3 CXCL9, CXCL10 y CXCL11 fueron todos encontrados en células endoteliales y del músculo liso asociadas con esas lesiones, sugiriendo que se encuentran involucradas en el reclutamiento y retención de células positivas CXCR3, particularmente linfocitos T activados, observados dentro de lesiones de la pared vascular durante aterogénesis (Mach, F. y col. *J Clin Invest* 1999, 104, 1041).
- Los estudios preclínicos además sostienen un papel de CXCR3 en el desarrollo de aterosclerosis. La supresión genética de CXCR3 en ratones que carecen de ApoE dan como resultado una lesión aterosclerótica significativamente reducida dentro de las aortas abdominales (Veillard, N. R. y col. *Circulation* 2005, 112, 870).
- 10 Un papel importante para el eje CXCR3 también se ha sugerido en reacciones de rechazo después de toxicidad relacionada al trasplante de órgano y trasplante de médula ósea (Groom, J. R. & Luster, A. D. *Exp Cell Res* 2011, 317, 620.) Preclínicamente, ratones deficientes de CXCR3 muestran una resistencia significativa a rechazo de aloinjerto (Hancock, W. W. y col. *J Exp Med* 2000, 192, 1515).
- 15 Las concentraciones plasmáticas de ligando CXCR3 también se correlacionan positivamente con diversas patologías del hígado, incluyendo cirrosis del hígado y fibrosis en seres humanos (Tacke, F., y col. *Liver Int* 2011, 31, 840).
- 20 En el campo de la oncología, se ha propuesto bloquear el eje CXCR3 para ayudar a limitar la extensión de metástasis de células cancerígenas. Por ejemplo, la administración del antagonista del receptor de CXCR3 de moléculas pequeñas AMG487 podría limitar la metástasis de células tumorales a los pulmones (Pradelli, E. y col. *Int J Cancer* 2009, 125, 2586). La evidencia funcional de un papel de CXCR3 en la regulación de leucemia linfocítica crónica de células B (CLL) se informó mediante Trentin y colaboradores (Trentin, L. y col. *J Clin Invest* 1999, 104, 115).
- 25 En el sistema nervioso central, el bloqueo del eje CXCR3 puede tener efectos beneficiosos y prevenir la neurodegeneración. La expresión aumentada de CXCL10 en el CNS se ha demostrado en isquemia, enfermedad de Alzheimer, esclerosis múltiple (MS), y virus de inmunodeficiencia humana (HIV)–encefalitis. Por ejemplo, experimentos ex vivo han mostrado que el tejido proveniente de ratones deficientes de CXCR3 o CXCL10, la muerte celular neuronal se disminuyó después de tratamiento NMDA neurotóxico cuando se comparó con tejido proveniente de ratones tipo salvaje (van Weering, H. R. y col. *Hippocampus* 2011, 21, 220). En un estudio que busca identificar moléculas de tipo fármaco que proporcionen neuroprotección contra neurodegeneración inducida por fragmento HTT en un modelo para enfermedad de Huntington, dos antagonistas del receptor de CXCR3 fueron identificados (Reinhart, P. H. y col. *Neurobiol Dis* 2011, 43, 248.)
- 30 Diferentes derivados de 1–(piperazin–1–il)–2–heteroaril–etanona se han desvelados en WO 2010/126811. Una relación estructura–actividad más detallada con respecto a propiedades relacionadas con fármacos importantes de dichos componentes se ha analizado en una presentación con carteles (A. Prokopowicz y col., Optimization of a biaryl series of CXCR3 antagonists, 244th ACS National Meeting, Filadelfia, Estados Unidos, agosto 19–23, 2012)
- 35 Derivados de 4–(benzoimidazol–2–il)–tiazol se han desvelado en WO 2013/114332.
- 40 Se ha encontrado ahora que derivados particulares de 2–([1,2,4]triazol–1–il)–1–[4–(2–trifluorometil–tiazol–5–il)–piperazin–1–il]–etanona poseen sorpresivamente altas concentraciones de plasma después de administración oral y son potentes moduladores de CXCR3 lo que puede ser útil para el tratamiento de enfermedades que se encuentran mediadas o sostenidas a través del eje CXCR3, incluyendo trastornos autoinmunes (por ejemplo artritis reumatoide, esclerosis múltiple, enfermedad intestinal inflamatoria, lupus eritematoso sistémico, nefritis lúpica, cistitis intersticial, enfermedad celíaca), trastornos inflamatorios (por ejemplo asma, COPD, aterosclerosis, miocarditis, sarcoidosis), rechazo de trasplante, fibrosis (por ejemplo cirrosis del hígado), neurodegeneración y afecciones que involucran la muerte neuronal (por ejemplo enfermedad de Alzheimer, enfermedad de Huntington), y cáncer.

1) En una primera realización, el presente documento invención se refiere a compuestos de Fórmula (I)



Fórmula (I)

en la que

**X** representa N o CH;

**Y** representa N o CR<sup>6</sup>;

**R<sup>1</sup>** representa alquilo (C<sub>1-4</sub>); cicloalquilo (C<sub>3-6</sub>); alcoxi (C<sub>1-4</sub>); cicloalcoxi (C<sub>3-6</sub>); fluoroalquilo (C<sub>1-3</sub>); fluoroalcoxi (C<sub>1-3</sub>); halógeno; ciano; alcoxi (C<sub>1-2</sub>) –alcoxi (C<sub>2-3</sub>); alquilo (C<sub>1-3</sub>) que está mono-sustituido con –NR<sup>7</sup>R<sup>8</sup>; alcoxi (C<sub>2-3</sub>) que está mono-sustituido con –NR<sup>7</sup>R<sup>8</sup>; heterociclilo, en el que el heterociclilo es un anillo saturado mono-cíclico de 4 a 6 miembros que contiene uno o dos heteroátomos independientemente seleccionados entre nitrógeno y oxígeno y en el que dicho heterociclilo está no sustituido o mono-sustituido con alquilo (C<sub>1-2</sub>); o heterociciloxi, en el que el heterociclilo es un anillo saturado mono-cíclico de 4 a 6 miembros que contiene un átomo de oxígeno;

**R<sup>2</sup>** representa hidrógeno, alcoxi (C<sub>1-4</sub>) o flúor;

**R<sup>3</sup>** representa hidrógeno o metilo;

**R<sup>4</sup>** representa alquilo (C<sub>1-4</sub>), alquilo (C<sub>1-2</sub>) que está mono-sustituido con –NR<sup>7</sup>R<sup>8</sup>;

**R<sup>5</sup>** representa alquilo (C<sub>1-4</sub>);

**R<sup>6</sup>** representa hidrógeno, alquilo (C<sub>1-4</sub>) o flúor; o **R<sup>1</sup>** y **R<sup>6</sup>** forman, junto con los átomos de carbono a los cuales están unidos, un anillo heterocíclico de 5 o 6 miembros, donde el resto necesario para completar dicho anillo heterocíclico se selecciona entre –OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>–\*, –OCH<sub>2</sub>O–\*, –OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>–\* y –OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>O–\*, en el que los asteriscos indican el enlace que está ligado al átomo de carbono que lleva **R<sup>6</sup>**;

**R<sup>7</sup>** representa alquilo (C<sub>1-2</sub>); y

**R<sup>8</sup>** representa alquilo (C<sub>1-2</sub>);

y a las sales farmacéuticamente aceptables de tales compuestos.

Las definiciones proporcionadas en el presente documento tienen la intención de aplicarse uniformemente a los compuestos de las Fórmulas (I), (II), (III) y (IV) tal como se definen en una cualquiera de las reivindicaciones 1) a 33), y, *mutatis mutandis*, a lo largo de la descripción y las reivindicaciones a menos que otra definición que se establezca expresamente proporcione una definición más amplia o más estrecha. Se entiende bien que una definición o definición preferida de un término define y puede reemplazar el término respectivo independientemente de (y en combinación con) cualquier definición o definición preferida de cualquiera o de otros tal como se definen en el presente documento.

Los compuestos de Fórmula (I) tal como se define en una cualquiera de las realizaciones 1) a 33), pueden contener uno o más centros estereogénicos o asimétricos, tal como uno o más átomos de carbono asimétricos. Los compuestos de Fórmula (I) pueden así estar presentes como mezclas de estereoisómeros o en forma enriquecida estereoisoméricamente, preferentemente como estereoisómeros puros. Las mezclas de estereoisómeros pueden separarse de un modo conocido por una persona experta en la materia.

La expresión "enriquecida/o", por ejemplo cuando se usa en el contexto de enantiómeros, se entiende en el contexto del presente documento invención que significa especialmente que el enantiómero respectivo está presente en una relación (*mutatis mutandis*: pureza) de por lo menos 70:30, y notablemente de por lo menos 90:10 (*mutatis mutandis*: pureza de 70 % / 90 %) con respecto al otro enantiómero respectivo. Preferentemente la expresión se refiere al enantiómero esencialmente puro respectivo. La expresión "esencialmente", por ejemplo cuando se usa en una expresión tal como "esencialmente puro" se entiende en el contexto del presente documento invención que significa especialmente que el estereoisómero / composición / compuesto etc. respectivo se compone de una cantidad de por lo menos 90, especialmente de por lo menos 95, y notablemente de por lo menos 99 por ciento en peso del estereoisómero / composición / compuesto etc. puro respectivo.

El término "halógeno" significa flúor, cloro, o bromo, preferentemente flúor o cloro.

El término "alquilo", usado solo o en combinación, se refiere a una cadena de hidrocarburos saturada recta o ramificada que contiene uno a cuatro átomos de carbono. La expresión "alquilo ( $C_{x-y}$ )" ( $x$  e  $y$  siendo cada uno un número entero), se refiere a un grupo alquilo tal como se definió con anterioridad que contiene  $x$  a  $y$  átomos de carbono. Por ejemplo un grupo alquilo ( $C_{1-4}$ ) contiene de uno a cuatro átomos de carbono. Ejemplos de grupos alquilo ( $C_{1-4}$ ) son metilo, etilo, *n*-propilo, *iso*-propilo, *n*-butilo, *iso*-butilo, *sec*-butilo y *terc*-butilo. Ejemplos de grupos alquilo ( $C_{1-3}$ ) son metilo, etilo, *n*-propilo e *iso*-propilo. Ejemplos de grupos alquilo ( $C_{1-2}$ ) son metilo y etilo. Cuando  $R^1$  representa "alquilo ( $C_{x-y}$ )" la expresión significa preferentemente metilo, etilo y *n*-propilo, y más preferentemente etilo y *n*-propilo. Cuando  $R^1$  representa "alquilo ( $C_{x-y}$ )" que está mono-sustituido con  $-NR^7R^8$  la expresión "alquilo ( $C_{x-y}$ )" significa preferentemente etilo. Cuando  $R^4$  representa "alquilo ( $C_{x-y}$ )" la expresión significa preferentemente metilo y etilo, y más preferentemente metilo. Cuando  $R^4$  representa "alquilo ( $C_{x-y}$ )" que está mono-sustituido con hidroxilo la expresión "alquilo ( $C_{x-y}$ )" significa preferentemente metilo o *iso*-propilo y más preferentemente metilo. Cuando  $R^4$  representa "alquilo ( $C_{x-y}$ )" que está mono-sustituido con  $-NR^7R^8$  la expresión "alquilo ( $C_{x-y}$ )" significa preferentemente metilo. Cuando  $R^5$  representa "alquilo ( $C_{x-y}$ )" la expresión significa preferentemente metilo y etilo, y más preferentemente metilo. Cuando  $R^6$  representa "alquilo ( $C_{x-y}$ )" la expresión significa preferentemente metilo. Cuando  $R^7$  representa "alquilo ( $C_{x-y}$ )" la expresión significa preferentemente metilo. Cuando  $R^8$  representa "alquilo ( $C_{x-y}$ )" la expresión significa preferentemente metilo. Cuando un grupo "alquilo ( $C_{x-y}$ )" es un sustituyente de un "grupo heterocíclico" que representa " $R^1$ ", la expresión "alquilo ( $C_x-C_y$ )" significa preferentemente metilo.

La expresión "alcoxi", usada sola o en combinación, se refiere a un grupo alquilo-O- en el que el grupo alquilo es tal como se definió con anterioridad. La expresión "alcoxi ( $C_{x-y}$ )" ( $x$  e  $y$  siendo cada uno un número entero) se refiere a un grupo alcoxi tal como se definió con anterioridad que contiene  $x$  a  $y$  átomos de carbono. Por ejemplo un grupo alcoxi ( $C_{1-4}$ ) significa un grupo de la fórmula alquil ( $C_{1-4}$ ) -O- en el que la expresión "alquilo ( $C_{1-4}$ )" tiene el significado dado previamente. Ejemplos de grupos alcoxi ( $C_{1-4}$ ) son metoxi, etoxi, *n*-propoxi, *iso*-propoxi, *n*-butoxi, *iso*-butoxi, *sec*-butoxi y *terc*-butoxi. Ejemplos de grupos alcoxi ( $C_{1-3}$ ) son metoxi, etoxi, *n*-propoxi e *iso*-propoxi. Ejemplos de grupos alcoxi ( $C_{2-3}$ ) son etoxi, *n*-propoxi e *iso*-propoxi. Ejemplos de grupos alcoxi ( $C_{1-2}$ ) son metoxi y etoxi. Cuando  $R^1$  representa "alcoxi ( $C_{x-y}$ )" la expresión significa preferentemente metoxi, etoxi e *iso*-propoxi y más preferentemente etoxi. Cuando  $R^2$  representa "alcoxi ( $C_{x-y}$ )" la expresión significa preferentemente etoxi. Cuando  $R^1$  representa "alcoxi ( $C_{x-y}$ )" que está mono-sustituido con  $-NR^7R^8$  la expresión "alcoxi ( $C_{x-y}$ )" significa preferentemente etoxi; se prefiere que el átomo de oxígeno del grupo alcoxi ( $C_{x-y}$ ) y el sustituyente  $-NR^7R^8$  se adjuntan a diferentes átomos de carbono del grupo alcoxi ( $C_{x-y}$ ).

La expresión "alcoxi ( $C_{x_a-y_a}$ )-alcoxi ( $C_{x-y}$ )" ( $x$ ,  $x_a$ ,  $e$  y  $y_a$  siendo cada uno un número entero) se refiere a un grupo alcoxi tal como se definió con anterioridad que contiene  $x$  a  $y$  átomos de carbono en el que un átomo de hidrógeno se ha reemplazado con alcoxi ( $C_{x_a-y_a}$ ) tal como se definió con anterioridad que contiene  $x_a$  hasta  $y_a$  átomos de carbono. Por ejemplo un "grupo alcoxi ( $C_{1-2}$ ) - alcoxi ( $C_{2-3}$ )" se refiere a un grupo alcoxi ( $C_{2-3}$ ) tal como se definió con anterioridad que contiene dos o tres átomos de carbono en el que un átomo de hidrógeno se ha reemplazado con alcoxi ( $C_{1-2}$ ) tal como se definió con anterioridad que contiene uno o dos átomos de carbono. Se prefiere que el átomo de oxígeno del grupo alcoxi ( $C_{x-y}$ ) y el átomo de oxígeno del grupo alcoxi ( $C_{x_a-y_a}$ ) se adjuntan a diferentes átomos de carbono del grupo alcoxi ( $C_{x-y}$ ). Ejemplos representativos de grupos alcoxi ( $C_{1-2}$ ) - alcoxi ( $C_{2-3}$ ) incluyen 2-metoxi-etoxi, 1-metoxi-prop-2-oxi, 2-metoxi-prop-1-oxi, 3-metoxi-prop-1-oxi, 2-etoxi-etoxi, 1-etoxi-prop-2-oxi, 2-etoxi-prop-1-oxi y 3-etoxi-prop-1-oxi. Cuando  $R^1$  representa "alcoxi ( $C_{1-2}$ ) - alcoxi ( $C_{2-3}$ )" la expresión significa preferentemente 2-metoxi-etoxi y 2-etoxi-etoxi y más preferentemente 2-metoxi-etoxi.

La expresión "fluoroalquilo ( $C_{1-3}$ )" se refiere a un grupo alquilo tal como se definió con anterioridad que contiene uno a tres átomos de carbono en donde uno o más (y posiblemente todos) átomos de hidrógeno se han reemplazado con flúor. La expresión "(fluoroalquilo  $C_{x-y}$ )" ( $x$  e  $y$  siendo cada uno un número entero) se refiere a un grupo fluoroalquilo tal como se definió con anterioridad que contiene  $x$  a  $y$  átomos de carbono. Por ejemplo un grupo fluoroalquilo ( $C_{1-3}$ ) contiene desde uno hasta tres átomos de carbono en donde uno hasta siete átomos de hidrógeno se ha reemplazado con flúor. Ejemplos representativos de grupos fluoroalquilo ( $C_{1-3}$ ) incluyen difluorometilo, trifluorometilo, 2-fluoroetilo, 2,2-difluoroetilo, y 2,2,2-trifluoroetilo. Otro ejemplo representativo de fluoroalquilo ( $C_{1-3}$ ) es 1,1-difluoroetilo. Se prefieren los grupos fluoroalquilo ( $C_1$ ) tal como trifluorometilo o difluorometilo. Cuando  $R^1$  representa "fluoroalquilo ( $C_{x-y}$ )" la expresión significa preferentemente trifluorometilo y 1,1-difluoroetilo y más preferentemente trifluorometilo.

La expresión "fluoroalcoxi ( $C_{1-3}$ )" se refiere a un grupo alcoxi tal como se definió con anterioridad que contiene uno a tres átomos de carbono en donde uno o más (y posiblemente todos) átomos de hidrógeno se han reemplazado con flúor. La expresión "fluoroalcoxi ( $C_{x-y}$ )" ( $x$  e  $y$  siendo cada uno un número entero) se refiere a un grupo fluoroalcoxi tal como se definió con anterioridad que contiene  $x$  a  $y$  átomos de carbono. Por ejemplo un grupo fluoroalcoxi ( $C_{1-3}$ ) contiene desde uno hasta tres átomos de carbono en donde uno hasta siete átomos de hidrógeno se ha reemplazado con flúor. Ejemplos representativos de grupos fluoroalcoxi ( $C_{1-3}$ ) incluyen trifluorometoxi, difluorometoxi y 2,2,2-trifluoroetoxi. Cuando  $R^1$  representa "fluoroalcoxi ( $C_{x-y}$ )" la expresión significa preferentemente 2,2,2-trifluoroetoxi.

El término "cicloalquilo", usado solo o en combinación, se refiere a un anillo carbocíclico saturado que contiene tres hasta seis átomos de carbono. La expresión "cicloalquilo ( $C_{x-y}$ )" ( $x$  e  $y$  siendo cada uno un número entero), se refiere a un grupo cicloalquilo tal como se definió con anterioridad que contiene  $x$  a  $y$  átomos de carbono. Por ejemplo un grupo cicloalquilo ( $C_{3-6}$ ) contiene desde tres hasta seis átomos de carbono. Ejemplos de grupos cicloalquilo son ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, y ciclohexilo. Cuando  $R^1$  representa "cicloalquilo ( $C_{x-y}$ )" la

expresión significa preferentemente ciclopropilo.

El término "cicloalcoxi", usado solo o en combinación, se refiere a un grupo cicloalquil-O- en el que el grupo cicloalquilo es tal como se definió con anterioridad. La expresión "cicloalcoxi (C<sub>x-y</sub>)" (x e y siendo cada uno un número entero) se refiere a un grupo cicloalcoxi tal como se definió con anterioridad que contiene x a y átomos de carbono. Por ejemplo un grupo cicloalcoxi (C<sub>3-6</sub>) significa un grupo de la fórmula cicloalquil (C<sub>3-6</sub>) -O- en el que la expresión "cicloalquilo (C<sub>3-6</sub>)" tiene el significado dado previamente. Ejemplos de grupos cicloalcoxi (C<sub>3-6</sub>) son ciclopropiloxi, ciclobutiloxi, ciclopentiloxi, y ciclohexiloxi. Cuando **R**<sup>1</sup> representa "cicloalcoxi (C<sub>x-y</sub>)" la expresión significa preferentemente ciclobutiloxi.

El término "heterociclilo", en el que el "heterociclilo es un anillo mono-cíclico saturado de 4 hasta 6 miembros que contiene uno o dos heteroátomos independientemente seleccionados entre nitrógeno y oxígeno", tal como se usa para sustituyentes **R**<sup>1</sup>, significa por ejemplo grupos azetidínico, pirrolidínico, piperidínico, piperazínico, morfolínico, tetrahidrofuranilo y tetrahidropiranilo, y preferentemente grupos pirrolidínico y piperazínico; en el que dicho heterociclilo no está sustituido o mono-sustituido con alquilo (C<sub>1-2</sub>). Ejemplos particulares son pirrolidin-1-ilo, y 4-metil-piperazin-1-ilo.

El término "heterociclioxi", usado solo o en combinación, se refiere a un grupo heterocicli-O-; la expresión "heterociclioxi", en el que el "heterociclilo es un anillo monocíclico saturado de 4 a 6 miembros que contiene un átomo de oxígeno", tal como se usa para sustituyentes **R**<sup>1</sup>, significa por ejemplo grupos oxetaniloxi, tetrahidrofuraniloxi y tetrahidropiraniloxi, y preferentemente un grupo oxetan-3-iloxi.

2) Una realización adicional de la invención se refiere a compuestos de Fórmula (I) de acuerdo con la realización 1) en el que

**X** representa N o CH;

**Y** representa N o CR<sup>6</sup>;

**R**<sup>1</sup> representa alquilo (C<sub>1-3</sub>); ciclopropilo; alcoxi (C<sub>1-3</sub>); ciclobutiloxi; trifluorometilo; trifluorometoxi; 2,2,2-trifluoroetoxi; cloro; ciano; 2-metoxi-etoxi; pirrolidin-1-ilo; 4-metil-piperazin-1-ilo; o oxetan-3-iloxi;

**R**<sup>2</sup> representa hidrógeno o etoxi;

**R**<sup>3</sup> representa hidrógeno o metilo;

**R**<sup>4</sup> representa metilo o etilo;

**R**<sup>5</sup> representa metilo o etilo; y

**R**<sup>6</sup> representa hidrógeno o flúor; o **R**<sup>1</sup> y **R**<sup>6</sup> forman, junto con los átomos de carbono a los cuales están unidos, un anillo heterocíclico de 5 o 6 miembros, en el que el resto necesario para completar dicho anillo heterocíclico se selecciona entre -OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-\* y -OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-\*, en el que los asteriscos indican el enlace que se liga al átomo de carbono que lleva **R**<sup>6</sup>;

y a las sales farmacéuticamente aceptables de tales compuestos.

3) Una realización adicional de la invención se refiere a compuestos de Fórmula (I) de acuerdo con una cualquiera de las realizaciones 1) o 2), en el que

**R**<sup>1</sup> representa etilo; *n*-propilo; ciclopropilo; etoxi; *iso*-propoxi; ciclobutiloxi; trifluorometilo; trifluorometoxi; o 2,2,2-trifluoroetoxi;

y a las sales farmacéuticamente aceptables de tales compuestos.

4) Una realización adicional de la invención se refiere a compuestos de Fórmula (I) de acuerdo con una cualquiera de las realizaciones 1) a 3), en el que

**R**<sup>2</sup> representa hidrógeno;

y a las sales farmacéuticamente aceptables de tales compuestos.

5) Una realización adicional de la invención se refiere a compuestos de Fórmula (I) de acuerdo con una cualquiera de las realizaciones 1) a 4), en el que

**R**<sup>4</sup> y **R**<sup>5</sup> representa metilo;

y a las sales farmacéuticamente aceptables de tales compuestos.

6) Una realización adicional de la invención se refiere a compuestos de Fórmula (I) de acuerdo con una cualquiera de las realizaciones 1) a 5), en el que

**R**<sup>6</sup> representa hidrógeno;

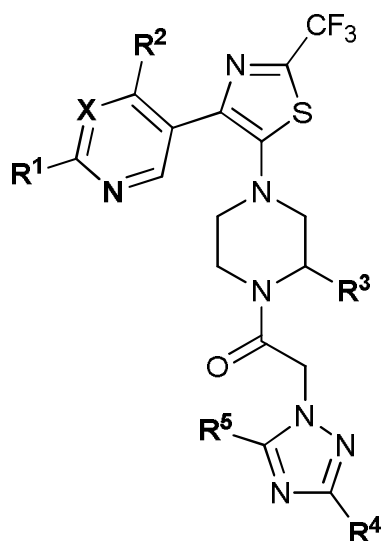
y a las sales farmacéuticamente aceptables de tales compuestos.

7) Una realización adicional de la invención se refiere a compuestos de Fórmula (I) de acuerdo con una cualquiera de las realizaciones 1) o 3) a 5), en el que

**R**<sup>1</sup> y **R**<sup>6</sup> forman, junto con los átomos de carbono a los cuales están unidos, un anillo heterocíclico de 5 o 6 miembros, en el que el resto necesario para completar dicho anillo heterocíclico se selecciona entre -OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-\*, -OCH<sub>2</sub>O-\*, -OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-\* y -OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>O-\*, en el que los asteriscos indican el enlace que se liga al átomo de carbono que lleva **R**<sup>6</sup>;

y a las sales farmacéuticamente aceptables de tales compuestos.

8) Una realización adicional de la invención se refiere a compuestos de Fórmula (I) de acuerdo con la realización 1) que también son compuestos de Fórmula (II)



Fórmula (II)

en la que

**X** representa N o CH;

**R<sup>1</sup>** representa alquilo (C<sub>1-4</sub>); cicloalquilo (C<sub>3-6</sub>); alcoxi (C<sub>1-4</sub>); cicloalcoxi (C<sub>3-6</sub>); fluoroalquilo (C<sub>1-3</sub>); fluoroalcoxi (C<sub>1-3</sub>); alcoxi (C<sub>1-2</sub>)–alcoxi (C<sub>2-3</sub>); alquilo (C<sub>1-3</sub>) que está mono-sustituido con –NR<sup>7</sup>R<sup>8</sup>; alcoxi (C<sub>2-3</sub>) que está mono-sustituido con –NR<sup>7</sup>R<sup>8</sup>; heterociclilo, en el que el heterociclilo es un anillo monocíclico saturado de 4 a 6 miembros que contiene uno o dos heteroátomos independientemente seleccionados entre nitrógeno y oxígeno y en el que dicho heterociclilo no está sustituido o mono-sustituido con alquilo (C<sub>1-2</sub>); o heterociciloxi, en el que el heterociclilo es un anillo monocíclico saturado de 4 a 6 miembros que contiene un átomo de oxígeno;

**R<sup>2</sup>** representa hidrógeno o alcoxi (C<sub>1-4</sub>);

**R<sup>3</sup>** representa hidrógeno o metilo;

**R<sup>4</sup>** representa alquilo (C<sub>1-4</sub>), o alquilo (C<sub>1-2</sub>) que está mono-sustituido con –NR<sup>7</sup>R<sup>8</sup>;

**R<sup>5</sup>** representa alquilo; (C<sub>1-4</sub>)

**R<sup>7</sup>** representa alquilo (C<sub>1-2</sub>); y

**R<sup>8</sup>** representa alquilo (C<sub>1-2</sub>);

y a las sales farmacéuticamente aceptables de tales compuestos.

9) Una realización adicional de la invención se refiere a compuestos de Fórmula (II) de acuerdo con la realización 8), en el que

**X** representa N o CH;

**R<sup>1</sup>** representa alquilo (C<sub>1-4</sub>); cicloalquilo (C<sub>3-6</sub>); alcoxi (C<sub>1-4</sub>); cicloalcoxi (C<sub>3-6</sub>); fluoroalquilo (C<sub>1-2</sub>); o fluoroalcoxi (C<sub>1-2</sub>);

**R<sup>2</sup>** representa hidrógeno o etoxi;

**R<sup>3</sup>** representa hidrógeno o metilo;

**R<sup>4</sup>** representa metilo o etilo; y

**R<sup>5</sup>** representa metilo o etilo;

y a las sales farmacéuticamente aceptables de tales compuestos.

10) Una realización adicional de la invención se refiere a compuestos de Fórmula (II) de acuerdo con una cualquiera de las realizaciones 8) o 9), en el que

**X** representa N;

y a las sales farmacéuticamente aceptables de tales compuestos.

11) Una realización adicional de la invención se refiere a compuestos de Fórmula (II) de acuerdo con una cualquiera de las realizaciones 8) a 10), en el que

**R<sup>1</sup>** representa etilo; *n*-propilo; ciclopropilo; etoxi; *iso*-propoxi; ciclobutiloxi; trifluorometilo; o 2,2,2-trifluoroetoxi; y a las sales farmacéuticamente aceptables de tales compuestos.

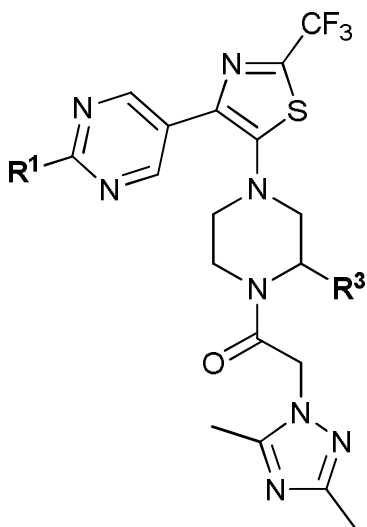
12) Una realización adicional de la invención se refiere a compuestos de Fórmula (II) de acuerdo con una cualquiera de las realizaciones 8) hasta 11), en el que

**R<sup>3</sup>** representa metilo;

y a las sales farmacéuticamente aceptables de tales compuestos.

13) Una realización adicional de la invención se refiere a compuestos de Fórmula (I) de acuerdo con la

realización 1) que también son compuestos de Fórmula (III)



Fórmula (III)

en el que

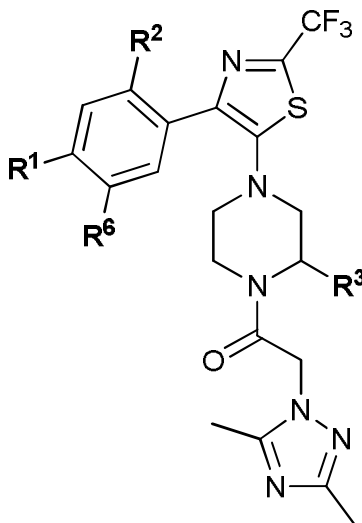
- 5 **R<sup>1</sup>** representa alquilo (C<sub>1-4</sub>); cicloalquilo (C<sub>3-6</sub>); alcoxi (C<sub>1-4</sub>); cicloalcoxi (C<sub>3-6</sub>); fluoroalquilo (C<sub>1-2</sub>); o fluoroalcoxi (C<sub>1-2</sub>); y  
**R<sup>3</sup>** representa hidrógeno o metilo; y a las sales farmacéuticamente aceptables de tales compuestos.
- 14) Una realización adicional de la invención se refiere a compuestos de Fórmula (III) de acuerdo con la realización 13), en el que  
10 **R<sup>1</sup>** representa etilo; *n*-propilo; ciclopropilo; etoxi; *iso*-propoxi; ciclobutiloxi; trifluorometilo; o 2,2,2-trifluoroetoxi; y a las sales farmacéuticamente aceptables de tales compuestos.
- 15) Una realización adicional de la invención se refiere a compuestos de Fórmula (III) de acuerdo con la realización 13), en el que  
15 **R<sup>1</sup>** representa alcoxi (C<sub>1-4</sub>); o fluoroalquilo (C<sub>1-2</sub>); y a las sales farmacéuticamente aceptables de tales compuestos.
- 16) Una realización adicional de la invención se refiere a compuestos de Fórmula (III) de acuerdo con la realización 13), en el que  
**R<sup>1</sup>** representa etoxi; o trifluorometilo; y a las sales farmacéuticamente aceptables de tales compuestos.
- 17) Una realización adicional de la invención se refiere a compuestos de Fórmula (III) de acuerdo con la realización 13), en el que  
20 **R<sup>1</sup>** representa alquilo (C<sub>1-4</sub>); y a las sales farmacéuticamente aceptables de tales compuestos.
- 18) Una realización adicional de la invención se refiere a compuestos de Fórmula (III) de acuerdo con la realización 13), en el que  
**R<sup>1</sup>** representa cicloalquilo (C<sub>3-6</sub>); y a las sales farmacéuticamente aceptables de tales compuestos.
- 19) Una realización adicional de la invención se refiere a compuestos de Fórmula (III) de acuerdo con la realización 13), en el que  
25 **R<sup>1</sup>** representa alcoxi (C<sub>1-4</sub>); y a las sales farmacéuticamente aceptables de tales compuestos.
- 20) Una realización adicional de la invención se refiere a compuestos de Fórmula (III) de acuerdo con la realización 13), en el que  
30 **R<sup>1</sup>** representa cicloalcoxi (C<sub>3-6</sub>); y a las sales farmacéuticamente aceptables de tales compuestos.
- 21) Una realización adicional de la invención se refiere a compuestos de Fórmula (III) de acuerdo con la realización 13), en el que  
**R<sup>1</sup>** representa fluoroalquilo (C<sub>1-2</sub>);  
y a las sales farmacéuticamente aceptables de tales compuestos.
- 22) Una realización adicional de la invención se refiere a compuestos de Fórmula (III) de acuerdo con la realización 13), en el que  
35 **R<sup>1</sup>** representa fluoroalcoxi (C<sub>1-2</sub>); y a las sales farmacéuticamente aceptables de tales compuestos.



23) Una realización adicional de la invención se refiere a compuestos de Fórmula (III) de acuerdo con una cualquiera de las realizaciones 13) a 22), en el que  $R^3$  representa hidrógeno; y a las sales farmacéuticamente aceptables de tales compuestos.

5 24) Una realización adicional de la invención se refiere a compuestos de Fórmula (III) de acuerdo con una cualquiera de las realizaciones 13) a 22), en el que  $R^3$  representa metilo; y a las sales farmacéuticamente aceptables de tales compuestos.

25) Una realización adicional de la invención se refiere a compuestos de Fórmula (I) de acuerdo con la realización 1) que también son compuestos de Fórmula (IV)



10 Fórmula (IV)

en la que

$R^1$  representa alquilo ( $C_{1-4}$ ); alcoxi ( $C_{1-4}$ ); fluoroalcoxi ( $C_{1-3}$ ); halógeno; o ciano;

$R^2$  representa hidrógeno o flúor;

$R^3$  representa hidrógeno o metilo; y

15  $R^6$  representa hidrógeno, alquilo ( $C_{1-4}$ ) o flúor; o  $R^1$  y  $R^6$  forman, junto con los átomos de carbono a los cuales están unidos, un anillo heterocíclico de 5 o 6 miembros, donde el resto necesario para completar dicho anillo heterocíclico se selecciona entre  $-OCH_2CH_2-^*$ ,  $-OCH_2O-^*$ ,  $-OCH_2CH_2CH_2-^*$  y  $-OCH_2CH_2O-^*$ , en el que los asteriscos indican el enlace que se liga al átomo de carbono que lleva  $R^6$ ; y a las sales farmacéuticamente aceptables de tales compuestos.

20 26) Una realización adicional de la invención se refiere a compuestos de Fórmula (IV) de acuerdo con la realización 25), en el que  $R^2$  y  $R^6$  representan hidrógeno; y a las sales farmacéuticamente aceptables de tales compuestos.

25 27) Una realización adicional de la invención se refiere a compuestos de Fórmula (IV) de acuerdo con la realización 25), en el que  $R^2$  representa hidrógeno; y

$R^1$  y  $R^6$  forman, junto con los átomos de carbono a los cuales están unidos, un anillo heterocíclico de 5 o 6 miembros, donde el resto necesario para completar dicho anillo heterocíclico se selecciona entre  $-OCH_2CH_2-^*$ ,  $-OCH_2O-^*$ ,  $-OCH_2CH_2CH_2-^*$  y  $-OCH_2CH_2O-^*$ , en el que los asteriscos indican el enlace que se liga al átomo de carbono que lleva  $R^6$ ;

30 y a las sales farmacéuticamente aceptables de tales compuestos.

28) Una realización adicional de la invención se refiere a compuestos de Fórmula (IV) de acuerdo con una cualquiera de las realizaciones 25) a 27), en el que

$R^3$  representa metilo;

35 y a las sales farmacéuticamente aceptables de tales compuestos.

29) Una realización adicional de la invención se refiere a compuestos de Fórmula (I) de acuerdo con una cualquiera de las realizaciones 1) a 22) o 24) a 28), en el que, cuando  $R^3$  representa metilo, el átomo de carbono adjunto a  $R^3$  está (*R*)-configurado;

y a las sales farmacéuticamente aceptables de tales compuestos.

30) Una realización adicional de la invención se refiere a compuestos de Fórmula (I) de acuerdo con una cualquiera de las realizaciones 1) a 22) o 24) hasta 28), en el que, cuando R<sup>3</sup> representa metilo, el átomo de carbono adjunto a R<sup>3</sup> está (S)-configurado;  
y a las sales farmacéuticamente aceptables de tales compuestos.

5 31) Ejemplos de compuestos de fórmula (I) como se define en la realización 1) se seleccionan entre el grupo que consiste en:

- 2-(3,5-Dimetil-[1,2,4]triazol-1-il)-1-((R)-4-[4-(4-metoxi-fenil)-2-trifluorometil-tiazol-5-il]-2-metil-piperazin-1-il)-etanona;  
 2-(3,5-Dimetil-[1,2,4]triazol-1-il)-1-((R)-4-[4-(4-isopropoxi-fenil)-2-trifluorometiltiazol-5-il]-2-metil-piperazin-1-il)-etanona;  
 10 2-(3,5-Dimetil-[1,2,4]triazol-1-il)-1-((R)-2-metil-4-[4-(4-trifluorometoxi-fenil)-2-trifluorometil-tiazol-5-il]-piperazin-1-il)-etanona;  
 2-(3,5-Dimetil-[1,2,4]triazol-1-il)-1-((R)-2-metil-4-[4-(2,2-trifluoro-etoxi)-fenil]-2-trifluorometil-tiazol-5-il)-piperazin-1-il)-etanona;  
 15 4-(5-((R)-4-[2-(3,5-Dimetil-[1,2,4]triazol-1-il)-acetil]-3-metil-piperazin-1-il)-2-trifluorometil-tiazol-4-il)-benzonitrilo;  
 2-(3,5-Dimetil-[1,2,4]triazol-1-il)-1-((R)-4-[4-(4-fluoro-fenil)-2-trifluorometil-tiazol-5-il]-2-metil-piperazin-1-il)-etanona;  
 1-((R)-4-[4-(4-Cloro-fenil)-2-trifluorometil-tiazol-5-il]-2-metil-piperazin-1-il)-2-(3,5-dimetil-[1,2,4]triazol-1-il)-etanona;  
 20 2-(3,5-Dimetil-[1,2,4]triazol-1-il)-1-((R)-2-metil-4-(4-p-tolil-2-trifluorometil-tiazol-5-il)-piperazin-1-il)-etanona;  
 2-(3,5-Dimetil-[1,2,4]triazol-1-il)-1-((R)-4-[4-(4-etil-fenil)-2-trifluorometil-tiazol-5-il]-2-metil-piperazin-1-il)-etanona;  
 2-(3,5-Dimetil-[1,2,4]triazol-1-il)-1-((R)-4-[4-(3-fluoro-4-metoxi-fenil)-2-trifluorometil-tiazol-5-il]-2-metil-piperazin-1-il)-etanona;  
 25 2-(3,5-Dimetil-[1,2,4]triazol-1-il)-1-((R)-4-[4-(2-fluoro-4-metoxi-fenil)-2-trifluorometil-tiazol-5-il]-2-metil-piperazin-1-il)-etanona;  
 2-(3,5-Dimetil-[1,2,4]triazol-1-il)-1-((R)-4-[4-(4-metoxi-3-metil-fenil)-2-trifluorometil-tiazol-5-il]-2-metil-piperazin-1-il)-etanona;  
 30 1-((R)-4-(4-Benzo[1,3]dioxol-5-il-2-trifluorometil-tiazol-5-il)-2-metil-piperazin-1-il)-2-(3,5-dimetil-[1,2,4]triazol-1-il)-etanona;  
 1-((R)-4-[4-(2,3-Dihidro-benzo[1,4]dioxin-6-il)-2-trifluorometil-tiazol-5-il]-2-metil-piperazin-1-il)-2-(3,5-dimetil-[1,2,4]triazol-1-il)-etanona;  
 2-(3,5-Dimetil-[1,2,4]triazol-1-il)-1-((R)-4-[4-(6-etoxi-piridin-3-il)-2-trifluorometil-tiazol-5-il]-2-metil-piperazin-1-il)-etanona;  
 35 2-(3,5-Dimetil-[1,2,4]triazol-1-il)-1-((R)-4-[4-(6-metoxi-piridin-3-il)-2-trifluorometil-tiazol-5-il]-2-metil-piperazin-1-il)-etanona;  
 2-(3-Dimetilaminometil-5-metil-[1,2,4]triazol-1-il)-1-((R)-4-[4-(2-etoxi-pirimidin-5-il)-2-trifluorometil-tiazol-5-il]-2-metil-piperazin-1-il)-etanona;  
 40 1-((R)-4-[4-(2-Etoxi-pirimidin-5-il)-2-trifluorometil-tiazol-5-il]-2-metil-piperazin-1-il)-2-(3-etil-5-metil-[1,2,4]triazol-1-il)-etanona;  
 1-((R)-4-[4-(2-Etoxi-pirimidin-5-il)-2-trifluorometil-tiazol-5-il]-2-metil-piperazin-1-il)-2-(5-etil-3-metil-[1,2,4]triazol-1-il)-etanona;  
 2-(3,5-Dimetil-[1,2,4]triazol-1-il)-1-((R)-4-[4-(2-etoxi-pirimidin-5-il)-2-trifluorometil-tiazol-5-il]-2-metil-piperazin-1-il)-etanona;  
 45 1-((R)-4-(4-Croman-6-il-2-trifluorometil-tiazol-5-il)-2-metil-piperazin-1-il)-2-(3,5-dimetil-[1,2,4]triazol-1-il)-etanona;  
 2-(3,5-Dimetil-[1,2,4]triazol-1-il)-1-((R)-2-metil-4-[4-(2-propil-pirimidin-5-il)-2-trifluorometil-tiazol-5-il]-piperazin-1-il)-etanona;  
 50 2-(3,5-Dimetil-[1,2,4]triazol-1-il)-1-((R)-2-metil-4-[4-(2-metil-pirimidin-5-il)-2-trifluorometil-tiazol-5-il]-piperazin-1-il)-etanona;  
 2-(3,5-Dimetil-[1,2,4]triazol-1-il)-1-((R)-2-metil-4-[2-trifluorometil-4-(2-trifluorometil-pirimidin-5-il)-tiazol-5-il]-piperazin-1-il)-etanona;  
 2-(3,5-Dimetil-[1,2,4]triazol-1-il)-1-((R)-4-[4-[2-(2-metoxi-etoxi)-pirimidin-5-il]-2-trifluorometil-tiazol-5-il]-2-metil-piperazin-1-il)-etanona;  
 55 1-((R)-4-[4-[2-(2-Dimetilamino-etoxi)-pirimidin-5-il]-2-trifluorometil-tiazol-5-il]-2-metil-piperazin-1-il)-2-(3,5-dimetil-[1,2,4]triazol-1-il)-etanona;  
 2-(3,5-Dimetil-[1,2,4]triazol-1-il)-1-((R)-4-[4-(2-isopropoxi-pirimidin-5-il)-2-trifluorometil-tiazol-5-il]-2-metil-piperazin-1-il)-etanona;  
 60 2-(3,5-Dimetil-[1,2,4]triazol-1-il)-1-((R)-2-metil-4-[4-[2-(2,2-trifluoro-etoxi)-pirimidin-5-il]-2-trifluorometil-tiazol-5-il]-piperazin-1-il)-etanona;  
 1-((R)-4-[4-(2,4-Dietoxi-pirimidin-5-il)-2-trifluorometil-tiazol-5-il]-2-metil-piperazin-1-il)-2-(3,5-dimetil-[1,2,4]triazol-1-il)-etanona;

2-(3,5-Dimetil-[1,2,4]triazol-1-il)-1-((R)-2-metil-4-[4-[2-(oxetan-3-iloxi)-pirimidin-5-il]-2-trifluorometiltiazol-5-il]-piperazin-1-il)-etanona;  
 2-(3,5-Dimetil-[1,2,4]triazol-1-il)-1-((R)-4-[4-(4-etoxi-fenil)-2-trifluorometil-tiazol-5-il]-2-metil-piperazin-1-il)-etanona;  
 5 2-(3,5-Dimetil-[1,2,4]triazol-1-il)-1-((R)-4-[4-(2-metoxi-pirimidin-5-il)-2-trifluorometil-tiazol-5-il]-2-metil-piperazin-1-il)-etanona;  
 1-((R)-4-[4-(2-Ciclopropil-pirimidin-5-il)-2-trifluorometil-tiazol-5-il]-2-metil-piperazin-1-il)-2-(3,5-dimetil-[1,2,4]triazol-1-il)-etanona;  
 10 2-(3,5-Dimetil-[1,2,4]triazol-1-il)-1-((S)-4-[4-(2-etoxi-pirimidin-5-il)-2-trifluorometil-tiazol-5-il]-2-metil-piperazin-1-il)-etanona;  
 2-(3,5-Dimetil-[1,2,4]triazol-1-il)-1-4-[4-(2-etoxi-pirimidin-5-il)-2-trifluorometil-tiazol-5-il]-piperazin-1-il)-etanona;  
 2-(3,5-Dimetil-[1,2,4]triazol-1-il)-1-((R)-2-metil-4-[4-(2-pirrolidin-1-il-pirimidin-5-il)-2-trifluorometil-tiazol-5-il]-piperazin-1-il)-etanona;  
 15 2-(3,5-Dimetil-[1,2,4]triazol-1-il)-1-((R)-2-metil-4-[4-[2-(4-metil-piperazin-1-il)-pirimidin-5-il]-2-trifluorometil-tiazol-5-il]-piperazin-1-il)-etanona;  
 1-((R)-4-[4-(2-Ciclobutoxi-pirimidin-5-il)-2-trifluorometil-tiazol-5-il]-2-metil-piperazin-1-il)-2-(3,5-dimetil-[1,2,4]triazol-1-il)-etanona;  
 1-((R)-4-[4-(3,4-Dihidro-2H-pirano[2,3-b]piridin-6-il)-2-trifluorometil-tiazol-5-il]-2-metil-piperazin-1-il)-2-(3,5-dimetil-[1,2,4]triazol-1-il)-etanona;  
 20 1-((R)-4-[4-(2,3-Dihidro-benzofuran-5-il)-2-trifluorometil-tiazol-5-il]-2-metil-piperazin-1-il)-2-(3,5-dimetil-[1,2,4]triazol-1-il)-etanona;  
 2-(3,5-Dimetil-[1,2,4]triazol-1-il)-1-((R)-4-[4-(2-etoxi-pirimidin-5-il)-2-trifluorometil-tiazol-5-il]-2-metil-piperazin-1-il)-2,2-dideuterio-etanona;  
 1-((R)-4-[4-[2-(2-Dimetilamino-etil)-pirimidin-5-il]-2-trifluorometil-tiazol-5-il]-2-metil-piperazin-1-il)-2-(3,5-dimetil-[1,2,4]triazol-1-il)-etanona; y  
 25 2-(3,5-Dimetil-[1,2,4]triazol-1-il)-1-((R)-4-[4-(2-etil-pirimidin-5-il)-2-trifluorometil-tiazol-5-il]-2-metil-piperazin-1-il)-etanona;  
 o sales farmacéuticamente aceptables de tales compuestos.

32) Ejemplos preferidos de compuestos de fórmula (I) como se define en la realización 1) se seleccionan entre el grupo que consiste en:

1-((R)-4-[4-(2-Etoxi-pirimidin-5-il)-2-trifluorometil-tiazol-5-il]-2-metil-piperazin-1-il)-2-(3-etil-5-metil-[1,2,4]triazol-1-il)-etanona;  
 1-((R)-4-[4-(2-Etoxi-pirimidin-5-il)-2-trifluorometil-tiazol-5-il]-2-metil-piperazin-1-il)-2-(5-etil-3-metil-[1,2,4]triazol-1-il)-etanona;  
 35 2-(3,5-Dimetil-[1,2,4]triazol-1-il)-1-((R)-4-[4-(2-etoxi-pirimidin-5-il)-2-trifluorometil-tiazol-5-il]-2-metil-piperazin-1-il)-etanona;  
 2-(3,5-Dimetil-[1,2,4]triazol-1-il)-1-((R)-2-metil-4-[4-(2-propil-pirimidin-5-il)-2-trifluorometil-tiazol-5-il]-piperazin-1-il)-etanona;  
 2-(3,5-Dimetil-[1,2,4]triazol-1-il)-1-((R)-2-metil-4-[2-trifluorometil-4-(2-trifluorometil-pirimidin-5-il)-tiazol-5-il]-piperazin-1-il)-etanona;  
 40 2-(3,5-Dimetil-[1,2,4]triazol-1-il)-1-((R)-4-[4-(2-isopropoxi-pirimidin-5-il)-2-trifluorometil-tiazol-5-il]-2-metil-piperazin-1-il)-etanona;  
 2-(3,5-Dimetil-[1,2,4]triazol-1-il)-1-((R)-2-metil-4-[4-[2-(2,2,2-trifluoro-etoxi)-pirimidin-5-il]-2-trifluorometil-tiazol-5-il]-piperazin-1-il)-etanona;  
 45 1-((R)-4-[4-(2-Ciclopropil-pirimidin-5-il)-2-trifluorometil-tiazol-5-il]-2-metil-piperazin-1-il)-2-(3,5-dimetil-[1,2,4]triazol-1-il)-etanona;  
 2-(3,5-Dimetil-[1,2,4]triazol-1-il)-1-((S)-4-[4-(2-etoxi-pirimidin-5-il)-2-trifluorometil-tiazol-5-il]-2-metil-piperazin-1-il)-etanona;  
 2-(3,5-Dimetil-[1,2,4]triazol-1-il)-1-4-[4-(2-etoxi-pirimidin-5-il)-2-trifluorometil-tiazol-5-il]-piperazin-1-il)-etanona;  
 50 1-((R)-4-[4-(2-Ciclobutoxi-pirimidin-5-il)-2-trifluorometil-tiazol-5-il]-2-metil-piperazin-1-il)-2-(3,5-dimetil-[1,2,4]triazol-1-il)-etanona; y  
 2-(3,5-Dimetil-[1,2,4]triazol-1-il)-1-((R)-4-[4-(2-etil-pirimidin-5-il)-2-trifluorometil-tiazol-5-il]-2-metil-piperazin-1-il)-etanona;  
 o sales farmacéuticamente aceptables de tales compuestos.

33) La invención, en consecuencia, se refiere a compuestos de la Fórmula (I) tal como se define en la realización 1), compuestos de la Fórmula (II) tal como se define en la realización 8), compuestos de la Fórmula (III) tal como se define en la realización 13), compuestos de la Fórmula (IV) tal como se define en la realización 25); y a tales compuestos además limitados por las características de una cualquiera de las reivindicaciones 2) a 7), 9) a 12), 14) a 24), 26) a 32), todas bajo consideración de sus dependencias respectivas; a sus sales farmacéuticamente aceptables; y al uso de dichos compuestos como medicamentos especialmente en el tratamiento de trastornos relacionados con una disfunción del receptor de CXCR3 o disfunción de ligandos que señalizan vía CXCR3, tal como especialmente trastornos autoinmunes, enfermedades inflamatorias, enfermedades infecciosas, rechazo de trasplante, fibrosis, trastornos neurodegenerativos y cáncer. Especialmente las siguientes realizaciones que

se refieren a los compuestos de las fórmulas (I), (II), (III) y (IV) son así posibles e intencionados y se desvelan aquí específicamente en forma individualizada: 1, 2+1, 3+1, 3+2+1, 4+1, 4+2+1, 4+3+1, 4+3+2+1, 5+1, 5+2+1, 5+3+1, 5+3+2+1, 5+4+1, 5+4+2+1, 5+4+3+1, 5+4+3+2+1, 6+1, 6+2+1, 6+3+1, 6+3+2+1, 6+4+1, 6+4+2+1, 6+4+3+1, 6+4+3+2+1, 6+5+1, 6+5+2+1, 6+5+3+1, 6+5+3+2+1, 6+5+4+1, 6+5+4+2+1, 6+5+4+3+1, 6+5+4+3+2+1, 7+1, 7+3+1, 7+3+2+1, 7+4+1, 7+4+2+1, 7+4+3+1, 7+4+3+2+1, 7+5+1, 7+5+2+1, 7+5+3+1, 7+5+3+2+1, 7+5+4+1, 7+5+4+2+1, 7+5+4+3+1, 7+5+4+3+2+1, 8+1, 9+8+1, 10+8+1, 10+9+8+1, 11+8+1, 11+9+8+1, 11+10+8+1, 11+10+9+8+1, 12+8+1, 12+9+8+1, 12+10+8+1, 12+10+9+8+1, 12+11+8+1, 12+11+9+8+1, 12+11+10+8+1, 12+11+10+9+8+1, 13+1, 14+13+1, 15+13+1, 16+13+1, 17+13+1, 18+13+1, 19+13+1, 20+13+1, 21+13+1, 22+13+1, 23+13+1, 23+14+13+1, 23+15+13+1, 23+16+13+1, 23+17+13+1, 23+18+13+1, 23+19+13+1, 23+20+13+1, 23+21+13+1, 23+22+13+1, 24+13+1, 24+14+13+1, 24+15+13+1, 24+16+13+1, 24+17+13+1, 24+18+13+1, 24+19+13+1, 24+20+13+1, 24+21+13+1, 24+22+13+1, 25+1, 26+25+1, 27+25+1, 28+25+1, 28+26+25+1, 28+27+25+1, 29+1, 29+2+1, 29+3+1, 29+3+2+1, 29+4+1, 29+4+2+1, 29+4+3+1, 29+4+3+2+1, 29+5+1, 29+5+2+1, 29+5+3+1, 29+5+3+2+1, 29+5+4+1, 29+5+4+2+1, 29+5+4+3+1, 29+5+4+3+2+1, 29+6+1, 29+6+2+1, 29+6+3+1, 29+6+3+2+1, 29+6+4+1, 29+6+4+2+1, 29+6+4+3+1, 29+6+4+3+2+1, 29+6+5+1, 29+6+5+2+1, 29+6+5+3+1, 29+6+5+3+2+1, 29+6+5+4+1, 29+6+5+4+2+1, 29+6+5+4+3+1, 29+6+5+4+3+2+1, 29+7+1, 29+7+3+1, 29+7+3+2+1, 29+7+4+1, 29+7+4+2+1, 29+7+4+3+1, 29+7+4+3+2+1, 29+7+5+1, 29+7+5+2+1, 29+7+5+3+1, 29+7+5+3+2+1, 29+7+5+4+1, 29+7+5+4+2+1, 29+7+5+4+3+1, 29+7+5+4+3+2+1, 29+8+1, 29+9+8+1, 29+10+8+1, 29+10+9+8+1, 29+11+8+1, 29+11+9+8+1, 29+11+10+8+1, 29+11+10+9+8+1, 29+12+8+1, 29+12+9+8+1, 29+12+10+8+1, 29+12+10+9+8+1, 29+12+11+8+1, 29+12+11+9+8+1, 29+12+11+10+8+1, 29+12+11+10+9+8+1, 29+13+1, 29+14+13+1, 29+15+13+1, 29+16+13+1, 29+17+13+1, 29+18+13+1, 29+19+13+1, 29+20+13+1, 29+21+13+1, 29+22+13+1, 29+24+13+1, 29+24+14+13+1, 29+24+15+13+1, 29+24+16+13+1, 29+24+17+13+1, 29+24+18+13+1, 29+24+19+13+1, 29+24+20+13+1, 29+24+21+13+1, 29+24+22+13+1, 29+25+1, 29+26+25+1, 29+27+25+1, 29+28+25+1, 29+28+26+25+1, 29+28+27+25+1, 30+1, 30+2+1, 30+3+1, 30+3+2+1, 30+4+1, 30+4+2+1, 30+4+3+1, 30+4+3+2+1, 30+5+1, 30+5+2+1, 30+5+3+1, 30+5+3+2+1, 30+5+4+1, 30+5+4+2+1, 30+5+4+3+1, 30+5+4+3+2+1, 30+6+1, 30+6+2+1, 30+6+3+1, 30+6+3+2+1, 30+6+4+1, 30+6+4+2+1, 30+6+4+3+1, 30+6+4+3+2+1, 30+6+5+1, 30+6+5+2+1, 30+6+5+3+1, 30+6+5+3+2+1, 30+6+5+4+1, 30+6+5+4+2+1, 30+6+5+4+3+1, 30+6+5+4+3+2+1, 30+7+1, 30+7+3+1, 30+7+3+2+1, 30+7+4+1, 30+7+4+2+1, 30+7+4+3+1, 30+7+4+3+2+1, 30+7+5+1, 30+7+5+2+1, 30+7+5+3+1, 30+7+5+3+2+1, 30+7+5+4+1, 30+7+5+4+2+1, 30+7+5+4+3+1, 30+7+5+4+3+2+1, 30+8+1, 30+9+8+1, 30+10+8+1, 30+10+9+8+1, 30+11+8+1, 30+11+9+8+1, 30+11+10+8+1, 30+11+10+9+8+1, 30+12+8+1, 30+12+9+8+1, 30+12+10+8+1, 30+12+10+9+8+1, 30+12+11+8+1, 30+12+11+9+8+1, 30+12+11+10+8+1, 30+12+11+10+9+8+1, 30+13+1, 30+14+13+1, 30+15+13+1, 30+16+13+1, 30+17+13+1, 30+18+13+1, 30+19+13+1, 30+20+13+1, 30+21+13+1, 30+22+13+1, 30+24+13+1, 30+24+14+13+1, 30+24+15+13+1, 30+24+16+13+1, 30+24+17+13+1, 30+24+18+13+1, 30+24+19+13+1, 30+24+20+13+1, 30+24+21+13+1, 30+24+22+13+1, 30+25+1, 30+26+25+1, 30+27+25+1, 30+28+25+1, 30+28+26+25+1, 30+28+27+25+1, 31 + 1 y 32+1; en la anterior lista los números referidos a las realizaciones de acuerdo con su numeración proporcionada en el presente documento con anterioridad mientras que "+" indica la dependencia de otra realización. Las diferentes realizaciones individualizadas se separan mediante comas. En otras palabras, "20+13+1" por ejemplo se refiere a la realización 20) sujeto a la realización 13), sujeto a la realización 1), sujeto a la realización 1), es decir realización "20+13+1" corresponde a los compuestos de la realización 1) además limitados por las características de las realizaciones 13) y 20).

Quando se usa la forma plural para compuestos, sales, composiciones farmacéuticas, enfermedades o similares, esto pretende significar también un compuesto único, sal, enfermedad o similar.

Cualquier referencia a un compuesto de la Fórmula (I) tal como se define en una cualquiera de las reivindicaciones 1) a 33) debe entenderse que se refiere también a las sales (y especialmente las sales farmacéuticamente aceptables) de dichos compuestos, según resulte apropiado y conveniente.

La expresión "sales farmacéuticamente aceptables" se refiere a sales que retienen la actividad biológica deseada del compuesto objetivo y presentan mínimos efectos toxicológicos indeseados. Dichas sales incluyen ácido inorgánico u orgánico y/o sales de adición de base sujeto a la presencia de grupos básicos y/o ácidos en el compuesto objetivo. Para referencia ver por ejemplo 'Handbook of Pharmaceutical Salts. Properties, Selection and Use.', P. Heinrich Stahl, Camille G. Wermuth (Eds.), Wiley-VCH, 2008 and 'Pharmaceutical Salts and Co-crystals', Johan Wouters and Luc Quéré (Eds.), RSC Publishing, 2012.

La presente invención también incluye compuestos rotulados isotópicamente, especialmente rotulados con  $^2\text{H}$  (deuterio) de la Fórmula (I), cuyos compuestos son idénticos a los compuestos de Fórmula (I) excepto que uno o más átomos se han reemplazado cada uno por un átomo que tiene el mismo número atómico pero una masa atómica diferente de la masa atómica generalmente encontrada en la naturaleza. Los compuestos rotulados isotópicamente, especialmente rotulados con  $^2\text{H}$  (deuterio) de la Fórmula (I) y sus sales se encuentran dentro del alcance de el presente documento invención. La sustitución de hidrógeno con el isótopo más pesado  $^2\text{H}$  (deuterio) puede conllevar a mayor estabilidad metabólica, dando como resultado por ejemplo una vida media *in-vivo* aumentada o requerimientos de dosificación reducidos, o puede conllevar a inhibición reducida de enzimas citocromo P450, dando como resultado por ejemplo un perfil de seguridad mejorado. En una realización de la invención, los compuestos de Fórmula (I) no están rotulados isotópicamente, o están rotulados solamente con uno o

más átomos de deuterio. En una realización secundaria, los compuestos de Fórmula (I) no están rotulados isotópicamente para nada. Los compuestos rotulados isotópicamente de Fórmula (I) pueden ser preparados en analogía a los procedimientos que se describen aquí en adelante, pero usando la variación isotópica apropiada de reactivos o materiales de partida apropiados.

5 Siempre que se use la palabra "entre" para describir un rango numérico, debe entenderse que los puntos finales del rango indicado se encuentran explícitamente en el rango. Por ejemplo: si un rango de temperatura se describe que está entre 40 °C y 80 °C, esto significa que los puntos finales 40 °C y 80 °C están incluidos en el rango; o si una variable se define como que es un número entero entre 1 y 4, esto significa que la variable es el número entero 1, 2, 3, o 4.

10 A menos que se use respecto a temperaturas, la expresión "aproximadamente" (o alternativamente "alrededor") colocada antes de un valor numérico "X" se refiere en la actual solicitud a un intervalo que va desde X menos 10 % de X hasta X más 10 % de X, y preferentemente a un intervalo que va desde X menos 5 % de X hasta X más 5 % de X. En el caso particular de temperaturas, la expresión "aproximadamente" (o alternativamente "alrededor") colocada antes de una temperatura "Y" se refiere en la actual solicitud a un intervalo que va desde la temperatura Y menos 10°C hasta Y más 10°C, y preferentemente a un intervalo que va desde Y menos 5°C hasta Y más 5°C. Además, la expresión "temperatura ambiente" tal como se usa en el presente documento se refiere a una temperatura de alrededor de 25 °C.

Los compuestos de fórmula (I) tal como se define en una cualquiera de las reivindicaciones 1) a 33) y sus sales farmacéuticamente aceptables se pueden usar como medicamentos, por ejemplo en la forma de composiciones farmacéuticas para administración enteral (tal como especialmente oral) o parenteral (incluyendo aplicación tópica o inhalación).

La producción de las composiciones farmacéuticas se puede realizar de un modo donde que sea familiar para cualquier persona experta en la materia (ver por ejemplo Remington, *The Science and Practice of Pharmacy*, 21ª Edición (2005), Parte 5, "Pharmaceutical Manufacturing" [publicada por Lippincott Williams & Wilkins]) llevando los compuestos descritos de Fórmula (I) o sus sales farmacéuticamente aceptables, opcionalmente en combinación con otras sustancias terapéuticas valiosas, en una forma de administración galénica junto con materiales portadores sólidos o líquidos adecuados, no-tóxicos, inertes, terapéuticamente compatibles y, si se lo desea, agentes adyuvantes farmacéuticos habituales.

También se desvela un procedimiento para la prevención o tratamiento de una enfermedad o trastorno mencionado en el presente documento que comprende administrar a un individuo una cantidad farmacéuticamente activa de un compuesto de la Fórmula (I) tal como se define en una cualquiera de las reivindicaciones 1) a 33).

En una realización preferida de la invención, la cantidad administrada está compuesta por entre 1 mg y 1000 mg por día, particularmente entre 5 mg y 500 mg por día, más particularmente entre 25 mg y 400 mg por día, especialmente entre 50 mg y 200 mg por día.

35 A fin de evitar dudas, si los compuestos se describen como útiles para la prevención o tratamiento de ciertas enfermedades, tales compuestos son asimismo adecuados para usar en la preparación de un medicamento para la prevención o tratamiento de dichas enfermedades.

Otro aspecto de la invención se refiere a un procedimiento para la prevención o el tratamiento de una enfermedad o trastorno tal como se menciona anteriormente en un paciente que comprende la administración a dicho paciente de una cantidad farmacéuticamente activa de un compuesto de Fórmula (I) tal como se define en una cualquiera de las reivindicaciones 1) a 33) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

Los compuestos de acuerdo con la Fórmula (I) tal como se define en una cualquiera de las reivindicaciones 1) a 33) son útiles para la prevención o tratamiento de trastornos relacionados con una disfunción del receptor de CXCR3 o disfunción de ligandos que señalizan vía CXCR3.

45 Tales trastornos que se refieren a una disfunción del receptor CXCR3 o sus ligandos son enfermedades o trastornos donde un modulador de un receptor de CXCR3 humano es necesario. Los trastornos anteriormente mencionados pueden en particular ser definidos como que comprenden trastornos autoinmunes, enfermedades inflamatorias, enfermedades infecciosas, rechazo de trasplante, fibrosis, trastornos neurodegenerativos y cáncer.

Trastornos autoinmunes pueden definirse como que comprenden artritis reumatoide (RA); esclerosis múltiple (MS); enfermedad intestinal inflamatoria (IBD; que comprende enfermedad de Crohn y colitis ulcerativa); lupus eritematoso sistémico (SLE); psoriasis; artritis psoriásica; nefritis lúpica; cistitis intersticial; enfermedad celíaca; síndrome antifosfolípido; tiroiditis tal como de tiroiditis Hashimoto; tiroiditis linfocítica; miastenia gravis; diabetes tipo I; uveítis; epiescleritis; escleritis; enfermedad de Kawasaki, uveo-retinitis; uveítis posterior; uveítis asociada con enfermedad de Behcet; síndrome de uveomeningitis; encefalomielitis alérgica; enfermedad atópica tal como rinitis, conjuntivitis, dermatitis; y enfermedades autoinmunes post-infecciosas incluyendo fiebre reumática y glomerulonefritis post-infecciosa. En una realización secundaria, trastornos autoinmunes incluyen artritis reumatoide (RA); esclerosis múltiple (MS); enfermedad intestinal inflamatoria que comprende enfermedad de Crohn y colitis ulcerativa; lupus

eritematoso sistémico (SLE); nefritis lúpica; cistitis intersticial; enfermedad celíaca; y diabetes tipo I.

Enfermedades inflamatorias puede definirse como que comprende asma; COPD; aterosclerosis; miocarditis; enfermedad de ojo seco (que comprende síndrome de ojo seco de Sjögren); miopatías inflamatorias; sarcoidosis; hipertensión pulmonar arterial, especialmente asociada con sarcoidosis; y obesidad.

5 Enfermedades infecciosas puede definirse como que comprende enfermedades mediadas por varios agentes infecciosos y complicaciones que resultan de ellos; tal como malaria, malaria cerebral, lepra, tuberculosis, influenza, toxoplasma gondii, dengue, hepatitis B y C, herpes simple, lishmania, chlamydia trachomatis, enfermedad de Lyme, virus del Nilo Occidental.

10 Rechazo de trasplante puede definirse como que comprende rechazo de órganos trasplantados tal como riñón, hígado, corazón, pulmón, páncreas, cornea, y piel; enfermedades injerto-versus-huésped producida por trasplante de células madres; y vasculopatía de aloinjerto crónica.

Fibrosis puede definirse como que comprende cirrosis de hígado (que comprende cirrosis biliar primaria (PBC) y hepatitis autoinmune), fibrosis pulmonar idiopática, fibrosis renal, fibrosis endomiocárdica, esclerosis sistémica, y artrofibrosis.

15 Trastornos neurodegenerativos puede definirse como que comprende neurodegeneración y afecciones que involucran muerte neuronal tal como esclerosis múltiple (incluyendo esclerosis múltiple con recaída y remisión y esclerosis múltiple progresiva), enfermedad de Alzheimer, enfermedad de Parkinson, corea de Huntington, demencia asociada al HIV, neurodegeneración mediada por prión, epilepsia, accidente cerebrovascular, isquemia cerebral, parálisis cerebral, neuromielitis óptica, síndrome clínicamente aislado, enfermedad de Alpers, esclerosis lateral  
20 amiotrófica (ALS), demencia senil, demencia con cuerpos de Lewy, síndrome Rett, lesión de médula espinal, lesión cerebral traumática, neuralgia del trigémino, polineuropatía desmielinizante inflamatoria crónica, síndrome de Guillain-Barré, neuralgia glossofaríngea, disminución cognitiva leve, disminución cognitiva, atrofia muscular espinal, y malaria cerebral. En otra realización, trastornos neurodegenerativos puede definirse como que comprende además narcolepsia.

25 Cáncer puede definirse como que comprende todo tipos de cánceres tal como cáncer de intestino grueso, cáncer rectal, cáncer de pecho, cáncer de pulmón, cáncer de pulmón de células no pequeñas, cáncer de próstata, cáncer de esófago, cáncer de estómago, cáncer de hígado, cáncer de vía biliar, cáncer de bazo, cáncer de riñón, cáncer de vejiga urinaria, cáncer de ovario, cáncer cervical, cáncer testicular, cáncer tiroideo, cáncer de páncreas, tumor cerebral, tumor en sangre, adenoma basófilo, prolactinoma, hiperprolactinemia, adenomas, cáncer endometrial, cáncer de colon; leucemia linfocítica crónica (CLL); y especialmente la diseminación metastásica de esos cánceres.  
30 Especialmente, compuestos de Fórmula (I) de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1) a 33), o sus sales farmacéuticamente aceptables, son adecuadas para la prevención o tratamiento de enfermedades seleccionadas de un, varios o todos los grupos que siguen de enfermedades y trastornos:

35 1) Trastornos autoinmunes seleccionados entre artritis reumatoide (RA); esclerosis múltiple (MS); enfermedad intestinal inflamatoria (IBD); que comprende enfermedad de Crohn y colitis ulcerativa); lupus eritematoso sistémico (SLE); psoriasis; nefritis lúpica; y diabetes tipo I;

2) Enfermedades inflamatorias seleccionados entre COPD; síndrome de ojo seco (que comprende síndrome de ojo seco de Sjögren); miopatías (que comprende miopatías inflamatorias); y sarcoidosis;

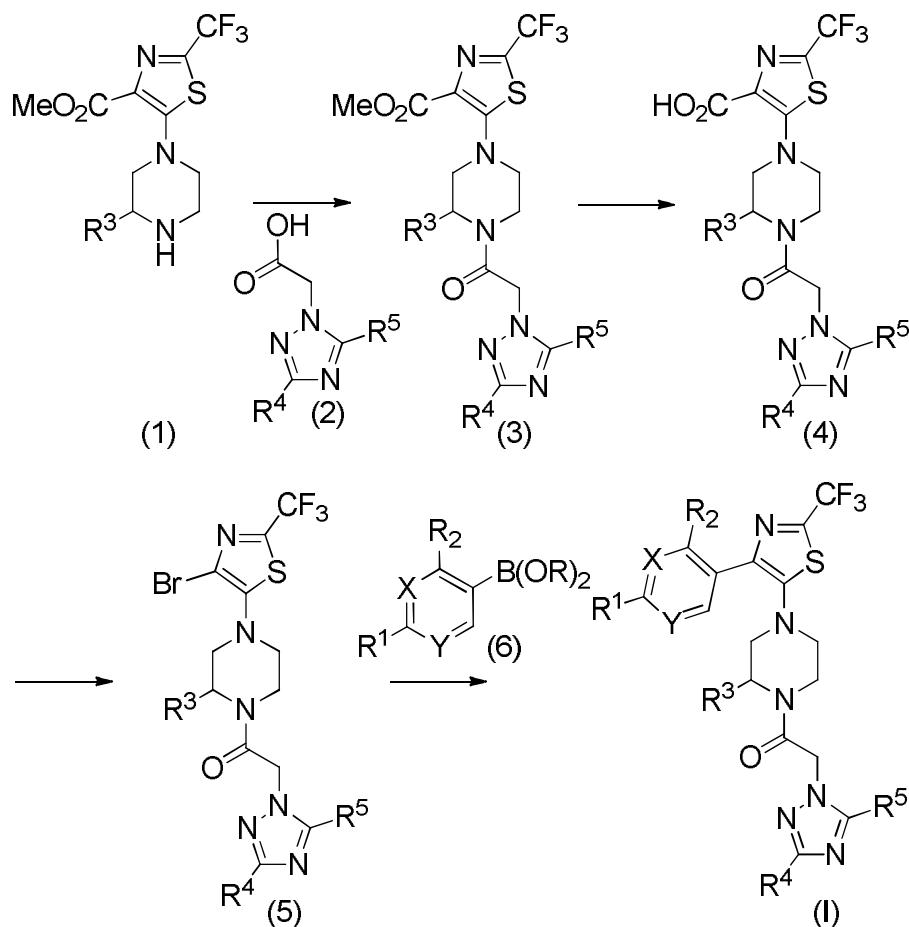
3) Rechazo de trasplante seleccionados entre enfermedades injerto-versus-huésped;

40 4) Fibrosis seleccionados entre cirrosis de hígado (que comprende cirrosis biliar primaria (PBC) y hepatitis autoinmune); y

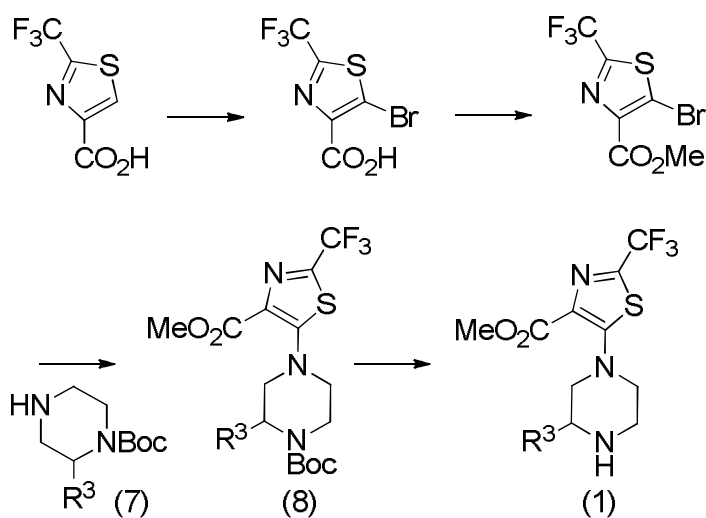
5) Trastornos neurodegenerativos seleccionados entre síndrome de Guillain-Barré.

### Preparación de compuestos de Fórmula (I)

45 Un aspecto adicional de la invención es un procedimiento para la preparación de compuestos de Fórmula (I). Los compuestos de acuerdo con la Fórmula (I) de el presente documento invención se pueden preparar a partir de materiales de partida comercialmente disponibles o bien conocidos de acuerdo con los procedimientos que se describen en la parte experimental; mediante procedimientos análogos; o de acuerdo con la secuencia general de reacciones que se esquematizan debajo, en el que X, Y, R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup>, R<sup>5</sup>, R<sup>6</sup>, R<sup>7</sup> y R<sup>8</sup> son tal como se define para la Fórmula (I). Otras abreviaciones que se usan en el presente documento se definen explícitamente, o son tal como  
50 se define en la sección experimental. En algunos casos los grupos genéricos R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup>, R<sup>5</sup>, R<sup>6</sup>, R<sup>7</sup> y R<sup>8</sup> pueden ser incompatibles con el ensamble que se ilustra en los esquemas a continuación y así requerirán el uso de grupos protectores (PG). El uso de grupos protectores es bien conocido en la materia (ver por ejemplo "Protective Groups in Organic Synthesis", T.W. Greene, P.G.M. Wuts, Wiley-Interscience, 1999). Para los fines de este análisis, se asumirá que dichos grupos protectores tal como sea necesario están en su sitio. Los compuestos que se obtienen  
55 también pueden convertirse en sales, especialmente sales farmacéuticamente aceptables de los mismos de un modo conocido *per se*.

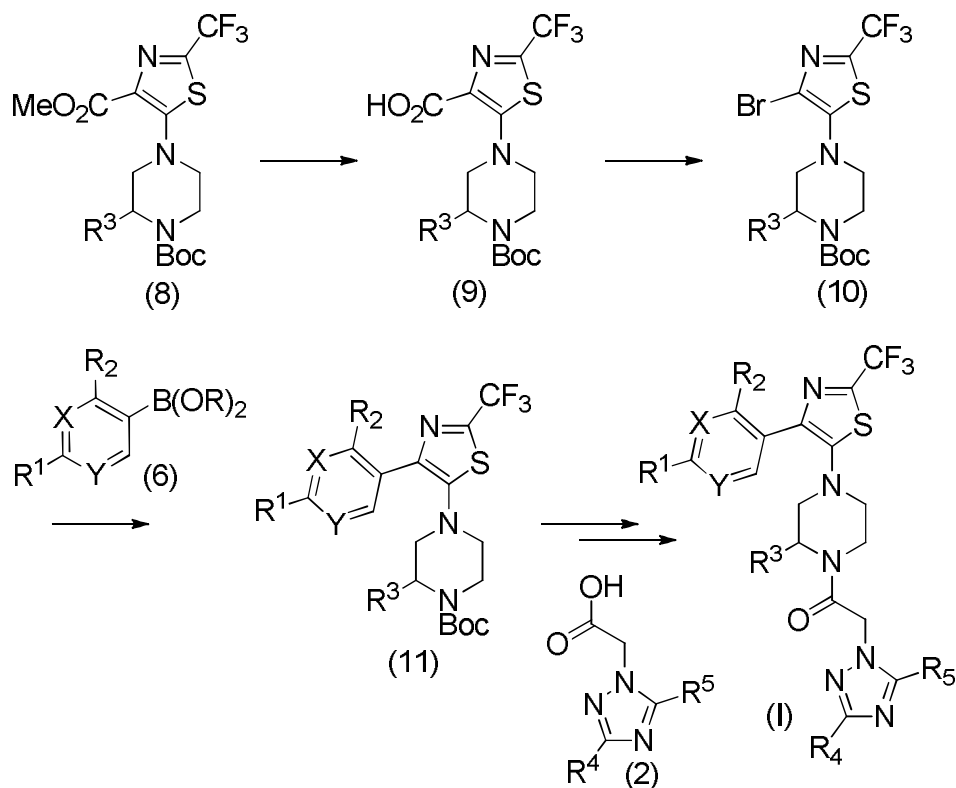
**Vías de preparación generales:****Esquema 1**

- 5 Pueden sintetizarse compuestos de Fórmula (I) comenzando (Esquema 1) desde un compuesto de estructura (1) por, en un primer etapa, amida acoplado con un derivado ácido carboxílico (2) usando procedimientos de acoplamiento de péptidos estándares tal como HATU en presencia de una base adecuada tal como DIPEA y en un disolvente adecuado tal como DCM, preferentemente a una temperatura alrededor de TA. El compuesto obtenido de estructura (3) se somete a saponificación en un medio básico usando condiciones estándar (por ej. NaOH ac. en MeOH) y el grupo carboxílico en el compuesto de estructura (4) se convierte en el tiazol bromado correspondiente (5) usando (diacetoxiyodo)benceno y LiBr en THF a TA. Alternativamente, NBS y acetato de litio en THF a TA se puede utilizar. Acoplamiento de Suzuki se realiza usando un socio de acoplamiento de estructura (6), en el que R representa hidrógeno o alquilo, usando condiciones estándar para una reacción de Suzuki, en presencia de una base adecuada tal como Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> ac., K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> o K<sub>3</sub>PO<sub>4</sub>, en presencia de un catalizador de paladio adecuado tal como Pd<sub>2</sub>(dba)<sub>3</sub> con triciclohexilfosfina como ligando, Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub> o Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, en un disolvente adecuado tal como MeCN o dioxano, y preferentemente calentando entre 80 °C y 100 °C.
- 10
- 15



Esquema 2

Los compuestos de estructura (1) se pueden sintetizar siguiendo el esquema de reacción esquematizado en Esquema 2. Ácido 2-(Trifluorometil)tiazol-4-carboxílico se trata con *n*-butil litio y bromo en THF a una temperatura alrededor de  $-78^{\circ}\text{C}$ . El compuesto bromado resultante puede ser esterificado usando ácido sulfúrico en MeOH y calentando a una temperatura alrededor de  $70^{\circ}\text{C}$ . La sustitución aromática nucleofílica usando derivados de piperazina comercialmente disponibles (7), en presencia de una base adecuada tal como DIPEA, en un disolvente adecuado tal como MeCN, y a una temperatura alrededor de  $80^{\circ}\text{C}$  proporciona compuestos de estructura (8). El grupo protector Boc del intermedio (8) puede ser escindido posteriormente bajo condiciones ácidas estándar, preferentemente usando HCl en un disolvente adecuado tal como EA, dioxano,  $\text{Et}_2\text{O}$ , EtOH o una mezcla del mismo, o usando TFA en DCM, y a una temperatura alrededor de TA para proporcionar el compuesto de estructura (1).

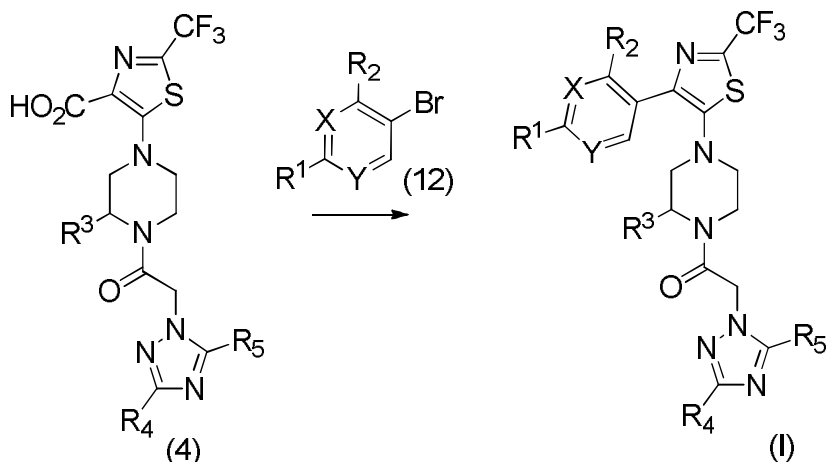


Esquema 3

Una vía alternativa para compuestos de Fórmula (I) puede ser diseñar materiales de partida a partir de intermedios (8), que se someten a saponificación bajo condiciones estándar (por ej. NaOH ac. en MeOH) para proporcionar los compuestos de estructura (9) (Esquema 3). La conversión a tiazol bromado (10) seguido por reacción de Suzuki en un compuesto de estructura (11), desprotección Boc y acoplamiento amida final proporciona los compuestos

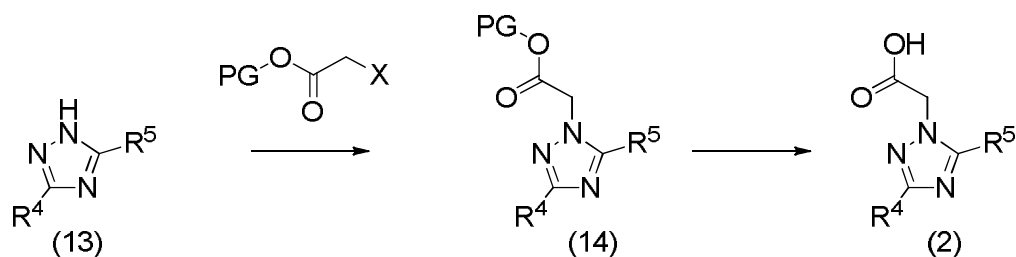


deseados de Fórmula (I) en las etapas sintéticas ya descritos en el Esquema 1.



**Esquema 4**

- 5 Una tercera vía para los compuestos de Fórmula (I) se basa en una arilación descarboxilativa de intermedio (4) que se puede acoplar al derivado bromado (12) usando  $\text{Pd}(\text{tBu}_3\text{P})_2$  como catalizador,  $\text{Cs}_2\text{CO}_3$  como una base, TBACl y DMF como disolvente, calentando la mezcla de reacción a 170 °C en un horno de microondas (Esquema 4).



**Esquema 5**

- 10 Los compuestos de estructura (2) ya sean comercialmente disponibles, o que se pueden sintetizar siguiendo la vía que se muestra en el Esquema 5. Un compuesto de estructura (13) puede ser alquilado usando un derivado ácido acético de fórmula  $\text{X}-\text{CH}_2-\text{COO}(\text{PG})$ , en el que X es un grupo saliente tal como bromo y PG es un grupo protector adecuado para una función ácida (por ej. bencilo), en presencia de una base tal como  $\text{Cs}_2\text{CO}_3$ , en un disolvente adecuado tal como MeCN, y a una temperatura alrededor de TA.

- 15 La desprotección del intermedio (14), tal como desprotección bencilo en  $\text{H}_2$ , usando Pd/C como catalizador y EtOH como disolvente a una temperatura alrededor de TA, conlleva al compuesto de estructura (2). Otros grupos protectores con función ácida adecuados y procedimientos de protección y desprotección son bien conocidos para los expertos en la materia (véase especialmente "Protective groups in organic synthesis", Greene T. W. y Wuts P. G. M., Wiley-Interscience, 1999).

- 20 Los compuestos de estructura (6), (12) y (13) están bien sea comercialmente disponible o se pueden preparar en analogía a procedimientos descritos en la parte experimental. Por ejemplo, los compuestos de estructura (6) se pueden preparar a partir de los compuestos de estructura (12) usando triisopropil borato y  $n\text{-BuLi}$  en THF y tolueno a una temperatura alrededor de -78 °C.

### **Sección experimental:**

**Abreviaturas** (tal como se usa en el presente documento y en la descripción a continuación):

- 25 ac. acuoso  
 Boc *tert*-butiloxicarbonilo  
 BSA albúmina de suero bovino  
 Bu butilo  
 CC cromatografía sobre gel de sílice en columna  
 30 CHO ovario de hámster chino  
 CV volumen columna  
 d doblete  
 dba dibencilidenoacetona

	DCM	diclorometano
	DEA	dietilamina
	DIPEA	N-etildiisopropilamina
	DMAP	4-Dimetilaminopiridina
5	DMF	dimetilformamida
	DMSO	dimetilsulfóxido
	Dppf	1,1'-bis(difenilfosfanil)ferroceno
	EA	acetato de etilo
	EDTA	ácido etilendiaminatetraacético
10	EGTA	ácido etilenglicol tetraacético
	Eq	equivalente
	Et	etilo
	FBS	suero bovino fetal
	FLIPR	lector de placas de imagen fluorescente
15	Fluo-4-AM	ácido 2-([2-(2-{5-[bis(carboximetil)amino]-2-metilfenoxi]etoxi)-4-(2,7-difluoro-6-hidroxi-3-oxo-3H-xanten-9-il)fenil](carboximetil)amino)acético
	G418	(2R,3S,4R,5R,6S)-5-amino-6-[(1R,2S,3S,4R,6S)-4,6-diamino-3-[(2R,3R,4R,5R)-3,5-dihidroxi-5-metil-4-metilaminooxan-2-il]oxi-2-hidroxiciclohexil]oxi-2-(1-hidroxi-etil)oxano-3,4-diol
	h	hora(s)
20	HATU	hexafluorofosfato de 2-(7-Aza-1H-benzotriazol-1-il)-1,1,3,3-tetrametiluronio
	HBSS	solución de sal balanceada de Hank
	HEPES	ácido 4-(2-hidroxi-etil)-piperazin-1-etanosulfónico
	Hep	heptanos
	HV	alto vacío
25	HPLC	cromatografía líquida de alto rendimiento
	LC	cromatografía líquida
	M	molaridad [mol l <sup>-1</sup> ]
	Me	metilo
	EM	espectroscopia de masa
30	min	minuto(s)
	N	normalidad
	NBS	N-Bromosuccinimida
	org.	orgánico
	Pd/C	paladio sobre carbono
35	PG	grupo protector
	Ph	fenilo
	rpm	rotaciones por minuto
	TA	temperatura ambiente
	S	singulete
40	sat.	Saturado
	sc	subcutáneo
	seg	segundo (s)
	TBACl	cloruro de tetrabutilamonio
	TBAF	fluoruro de tetra-n-butilamonio
45	TBS	terc-Butildimetilsililo
	TFA	ácido trifluoroacético
	THF	tetrahidrofurano
	TLC	cromatografía de capa delgada
	t <sub>R</sub>	tiempo de retención
50	UPLC	cromatografía líquida de alta eficacia

## I. Química

Los ejemplos que siguen ilustran la preparación de compuestos biológicamente activos de la invención pero no limitan para nada el alcance de la misma.

55 General: Todas las temperaturas se establecen en grados Celsius (°C). A menos que se indique de otra forma, las reacciones tienen lugar a TA en una atmósfera de argón y se ensayan en un matraz de fondo redondo con secado por llama equipado con un agitador magnético.

### Procedimientos de caracterización usados:

Los tiempos de retención CL-EM se han obtenido usando las siguientes condiciones de elución:

A) CL-EM (A):

60 Se usó columna Acquity UPLC BEH C18 1,7 µm 2,1x50 mm ID de Aguas, regulada por termostato en Acquity UPLC

## ES 2 671 323 T3

Column Manager (60 °C). Los dos disolventes de elución fueron los siguientes: disolvente A = agua + ácido fórmico al 0,05 %; disolvente B = MeCN + ácido fórmico al 0,045 %. El caudal eluyente fue 1,0 ml/min y las características de la proporción de mezcla eluyente en función del tiempo t desde el inicio de la elución se sintetizan en la tabla a continuación (un gradiente lineal siendo utilizado entre dos puntos de tiempo consecutivos):

t (min)	0	1,4	1,8	1,9	2,0
Disolvente A (%)	98	5	2	2	98
Disolvente B (%)	2	95	98	98	2

5

B) CL-EM (B):

Columna Zorbax SB-Aq, 3,5 µm, 4,6x50 mm controlada por termostato a 40 °C. Los dos disolventes de elución fueron los siguientes: disolvente A= agua + TFA al 0,04 %; disolvente B = MeCN. El caudal eluyente fue 4,5 ml/min y las características de la proporción de mezcla eluyente en función del tiempo t desde el inicio de la elución se sintetizan en la tabla a continuación (un gradiente lineal siendo utilizado entre dos puntos de tiempo consecutivos):

10

t (min)	0	1,0	1,45	1,55
Disolvente A (%)	95	5	5	95
Disolvente B (%)	5	95	95	5

C) CL-EM (C):

Se usó columna Acquity UPLC HSS T3 C18 1,8 µm 2,1x50 mm ID de Aguas, regulada por termostato en Acquity UPLC Column Manager (60 °C). Los dos disolventes de elución fueron los siguientes: disolvente A = agua + ácido fórmico al 0,05 %; disolvente B = MeCN + ácido fórmico al 0,045 %. El caudal eluyente fue 1 ml/min y las características de la proporción de mezcla eluyente en función del tiempo t desde el inicio de la elución se sintetizan en la tabla a continuación (un gradiente lineal siendo utilizado entre dos puntos de tiempo consecutivos):

15

t (min)	0	1,4	1,8	1,9	2,0
Disolvente A (%)	98	5	2	2	98
Disolvente B (%)	2	95	98	98	2

D) CL-EM (D):

Se usó columna Acquity UPLC HSS T3 C18 1,8 µm 2,1x50 mm ID de Aguas, regulada por termostato en Acquity UPLC Column Manager (60 °C). Los dos disolventes de elución fueron los siguientes: disolvente A = agua + TFA al 0,05 %; disolvente B = MeCN + TFA al 0,045 %. El caudal eluyente fue 1 ml/min y las características de la proporción de mezcla eluyente en función del tiempo t desde el inicio de la elución se sintetizan en la tabla a continuación (un gradiente lineal siendo utilizado entre dos puntos de tiempo consecutivos):

20

t (min)	0	1,4	1,8	1,9	2,0
Disolvente A (%)	98	5	2	2	98
Disolvente B (%)	2	95	98	98	2

25

E) CL-EM (E):

Se usó columna Acquity UPLC CSH C18 1,7 µm 2,1x50 mm ID de Aguas, regulada por termostato en Acquity UPLC Column Manager (60 °C). Los dos disolventes de elución fueron los siguientes: disolvente A = agua + ácido fórmico al 0,05 %; disolvente B = MeCN + ácido fórmico al 0,045 %. El caudal eluyente fue 1 ml/min y las características de la proporción de mezcla eluyente en función del tiempo t desde el inicio de la elución se sintetizan en la tabla a continuación (un gradiente lineal siendo utilizado entre dos puntos de tiempo consecutivos):

30

t (min)	0	1,4	1,8	1,9	2,0
Disolvente A (%)	98	5	2	2	98
Disolvente B (%)	2	95	98	98	2

#### Procedimientos CL–EM preparativos usados:

5 Las purificaciones mediante CL–EM preparativa se han realizado usando las condiciones que se describen a continuación en el presente documento.

##### I) CL–EM preparativa (I):

10 Se usó columna A X–Bridge (Aguas C18, 10 µm OBD, 30x75 mm). Los dos disolventes de elución fueron los siguientes: disolvente A = agua + NH<sub>4</sub>OH al 0,5 % (25 %); disolvente B = MeCN. El caudal eluyente fue 75 ml/min y las características de la proporción de mezcla eluyente en función del tiempo t desde el inicio de la elución se sintetizan en las tablas debajo (un gradiente lineal siendo utilizado entre dos puntos de tiempo consecutivos):

t (min)	0	0,01	4,0	6,0	6,2	6,6
Disolvente A (%)	80	80	5	5	80	80
Disolvente B (%)	20	20	95	95	20	20

##### II) CL–EM preparativa (II):

15 Se usó columna A X–Bridge (Aguas C18, 10 µm OBD, 30x75 mm). Los dos disolventes de elución fueron los siguientes: disolvente A = agua + NH<sub>4</sub>OH al 0,5 % (25 %); disolvente B = MeCN. El caudal eluyente fue 75 ml/min y las características de la proporción de mezcla eluyente en función del tiempo t desde el inicio de la elución se sintetizan en las tablas debajo (un gradiente lineal siendo utilizado entre dos puntos de tiempo consecutivos):

t (min)	0	0,01	4,0	6,0	6,2	6,6
Disolvente A (%)	90	90	5	5	90	90
Disolvente B (%)	10	10	95	95	10	10

##### III) CL–EM preparativa (III):

20 Se usó columna A X–Bridge (Aguas C18, 10 µm OBD, 30x75 mm). Los dos disolventes de elución fueron los siguientes: disolvente A = agua + ácido fórmico al 0,5 %; disolvente B = MeCN. El caudal eluyente fue 75 ml/min y las características de la proporción de mezcla eluyente en función del tiempo t desde el inicio de la elución se sintetizan en las tablas debajo (un gradiente lineal siendo utilizado entre dos puntos de tiempo consecutivos):

t (min)	0	0,01	4,0	6,0	6,2	6,6
Disolvente A (%)	80	80	5	5	80	80
Disolvente B (%)	20	20	95	95	20	20

##### IV) CL–EM preparativa (IV):

25 Se usó una columna Atlantis (Aguas T3, 10 µm OBD, 30x75 mm). Los dos disolventes de elución fueron los siguientes: disolvente A = agua + ácido fórmico al 0,5 %; disolvente B = MeCN. El caudal eluyente fue 75 ml/min y las características de la proporción de mezcla eluyente en función del tiempo t desde el inicio de la elución se sintetizan en las tablas debajo (un gradiente lineal siendo utilizado entre dos puntos de tiempo consecutivos):

## ES 2 671 323 T3

t (min)	0	0,01	4,0	6,0	6,2	6,6
Disolvente A (%)	80	80	5	5	80	80
Disolvente B (%)	20	20	95	95	20	20

### V) CL-EM preparativa (V):

- 5 Se usó una columna Atlantis (Aguas T3, 10  $\mu$ m OBD, 30x75 mm). Los dos disolventes de elución fueron los siguientes: disolvente A = agua + ácido fórmico al 0,5 %; disolvente B = MeCN. El caudal eluyente fue 75 ml/min y las características de la proporción de mezcla eluyente en función del tiempo t desde el inicio de la elución se sintetizan en las tablas debajo (un gradiente lineal siendo utilizado entre dos puntos de tiempo consecutivos):

t (min)	0	0,01	4,0	6,0	6,2	6,6
Disolvente A (%)	90	90	5	5	90	90
Disolvente B (%)	10	10	95	95	10	10

### VI) CL-EM preparativa (VI):

- 10 Se usó columna A X-Bridge (Aguas C18, 5  $\mu$ m OBD, 19x50 mm). Los dos disolventes de elución fueron los siguientes: disolvente A = agua + NH<sub>4</sub>OH al 0,1 % (25 %); disolvente B = MeCN + 0,1 % NH<sub>4</sub>OH (25 %). El caudal eluyente fue 40 ml/min y las características de la proporción de mezcla eluyente en función del tiempo t desde el inicio de la elución se sintetizan en las tablas debajo (un gradiente lineal siendo utilizado entre dos puntos de tiempo consecutivos):

15

#### Gradiente 1:

t (min)	0	0,2	0,3	4,4	4,5	5,6	5,7
Disolvente A (%)	75	75	65	35	5	5	95
Disolvente B (%)	25	25	35	65	95	95	5

#### Gradiente 2:

t (min)	0	0,2	0,3	4,4	4,5	5,6	5,7
Disolvente A (%)	60	60	50	20	5	5	95
Disolvente B (%)	40	40	50	80	95	95	5

### VII) CL-EM preparativa (VII):

- 20 Se usó una columna X-Bridge (Aguas C18, 10  $\mu$ m OBD, 30x75 mm). Los dos disolventes de elución fueron los siguientes: disolvente A = agua + NH<sub>4</sub>OH al 0,5 % (25 %); disolvente B = MeCN. El caudal eluyente fue 75 ml/min y las características de la proporción de mezcla eluyente en función del tiempo t desde el inicio de la elución se sintetizan en las tablas debajo (un gradiente lineal siendo utilizado entre dos puntos de tiempo consecutivos):

t (min)	0	0,01	4,0	6,0	6,2	6,6
Disolvente A (%)	70	70	5	5	70	70
Disolvente B (%)	30	30	95	95	30	30

25

## VIII) CL-EM preparativa (VIII):

Se usó una columna Gemini (Phenomenex NX 10  $\mu$ m, 30x100 mm). Los dos disolventes de elución fueron los siguientes: disolvente A = agua + NH<sub>4</sub>OH al 0,5 %; disolvente B = acetonitrilo. El caudal eluyente fue 100 ml/min y las características de la proporción de mezcla eluyente en función del tiempo t desde el inicio de la elución se sintetizan en las tablas debajo (un gradiente lineal siendo utilizado entre dos puntos de tiempo consecutivos):

t (min)	0	0,6	7,8	9,2	9,5	10
Disolvente A (%)	90	90	5	5	90	90
Disolvente B (%)	10	10	95	95	10	10

**Procedimientos de HPLC quiral preparativa usados:**

Las purificaciones mediante HPLC preparativa quiral se han realizado usando las condiciones que se describen a continuación en el presente documento.

## 10 I) HPLC preparativa quiral (I):

Se usó una columna ChiralCel OD-H (5  $\mu$ m, 20x250 mm). El disolvente de elución fue Hep/EtOH/DEA 70/30/0,1, se ensayó durante 15 min y a un caudal de 16 ml/min.

## II) HPLC preparativa quiral (II):

15 Se usó una columna ChiralPak IB (5  $\mu$ m, 20x250 mm). El disolvente de elución fue Hep/EtOH/DEA 70/30/0,1, se ensayó durante 11 min y a un caudal de 19 ml/min.

**Ejemplo 1: 2-(3,5-Dimetil-[1,2,4]triazol-1-il)-1-[(R)-4-[4-(4-metoxi-fenil)-2-trifluorometil-tiazol-5-il]-2-metil-piperazin-1-il]-etanona***1.1. Ácido 5-bromo-2-trifluorometil-tiazol-4-carboxílico*

20 A una solución de ácido 2-(trifluorometil)tiazol-4-carboxílico (3,2 g) en THF anhidro (60 ml) en argón enfriada hasta -78 °C se le añadió n-BuLi (1,6 M en hexano, 21,3 ml) por goteo durante 15 min de modo que la temperatura interna no se elevó por encima de -60 °C. Una solución de Br<sub>2</sub> (0,92 ml) en ciclohexano (8 ml) se añadió luego por goteo para mantener la temperatura interna debajo de -60 °C. La mezcla resultante se agitó a -78 °C durante 2 h y se desactivó cuidadosamente con la adición de agua (50 ml). Se añadió ácido cítrico (10 %) hasta que el pH=2 y la mezcla se extrajo con EA. Las capas org. se lavaron con salmuera, secaron (MgSO<sub>4</sub>), filtraron y evaporaron hasta su sequedad para proporcionar 4,15 g de un sólido de color marrón, usado sin purificación adicional. CL-EM (B): t<sub>R</sub> = 0,67 min. RMN-F (CD<sub>3</sub>OD): -63,57 ppm (s).

*1.2. Éster metílico del ácido 5-bromo-2-trifluorometil-tiazol-4-carboxílico*

30 A una solución de intermedio 1.1 (12 g), MeOH (130 ml) se le añadió H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> (6,5 ml) y la mezcla se agitó a 70 °C durante 3 h. Después de enfriar, la mezcla de reacción se desactivó con Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> sat. ac. y el disolvente se evaporó parcialmente. El residuo se diluyó con DCM y se lavó con Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> ac. sat. (1x), agua (1x) y salmuera (1x), y las fases ac. Se extrajeron con DCM (2x). Las capas org. combinadas se secaron sobre MgSO<sub>4</sub>, filtraron, evaporaron y secaron bajo HV para proporcionar 12 g de resina de color marrón. CL-EM (B): t<sub>R</sub> = 0,83 min. RMN-F (CD<sub>3</sub>OD): -63,59 ppm (s).

*1.3. Éster terc-butílico del ácido (R)-4-(4-metoxicarbonil-2-trifluorometil-tiazol-5-il)-2-metil-piperazin-1-carboxílico*

35 A una solución de intermedio 1.2 (10 g) en MeCN (250 ml) se le añadieron (R)-1-N-Boc-2-metilpiperazina (7,19 g) y DIPEA (8,85 ml) a TA. La mezcla de reacción se agitó a 80 °C durante 43 h. Después de enfriar, la mezcla de reacción se diluyó con EA y lavó con agua y salmuera. Las capas ac. se extrajeron con EA. Las capas org. combinadas se secaron sobre MgSO<sub>4</sub>, filtraron y evaporaron hasta su sequedad. El producto en bruto se purificó mediante CC (Biotage, SNAP 340 g, disolvente A: Hep; disolvente B: EA; gradiente en %B: 10 sobre 5CV, 10 a 30 sobre 5CV, 30 sobre 5CV) para proporcionar 9,14 g de resina de color amarillo. CL-EM (B): t<sub>R</sub> = 0,97 min; [M+H]<sup>+</sup>: 410,0.

*1.4. Éster metílico del ácido 5-((R)-3-metil-piperazin-1-il)-2-trifluorometil-tiazol-4-carboxílico, sal clorhidrato*

45 Una solución de intermedio 1.3 (4,5 g) en 4 M HCl en dioxano (30 ml) se agitó a TA durante 2 h. El disolvente se extrajo a presión reducida para proporcionar 3,66 g de sólido de color beis. CL-EM (B): t<sub>R</sub> = 0,54 min; [M+H]<sup>+</sup>: 310,0.

1.5. 5-(4-(2-(3,5-Dimetil-1H-1,2,4-triazol-1-il)acetil)-3-metilpiperazin-1-il)-2-(trifluorometil)tiazol-4-carboxilato de (R)-metilo

A una suspensión de ácido (3,5-dimetil-[1,2,4]triazol-1-il)-acético (2,25 g) e intermedio 1.4 (3,4 g) en DCM (100 ml) se le añadieron HATU (6,06 g) y DIPEA (5,62 g) y la mezcla de reacción se agitó a TA durante 2 h. La mezcla se diluyó con DCM, lavó con NaHCO<sub>3</sub> ac. sat. (2x) y las capas ac. se extrajeron con DCM (3x). Las capas org. combinadas se secaron sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> y se concentraron hasta su sequedad. El producto en bruto se purificó mediante CC (Biotage, cartucho SNAP 340 g, disolvente A: DCM; disolvente B: DCM/MeOH 8:2; gradiente en %B: 0 sobre 1CV, 0 a 15 sobre 3CV, 15 para 5CV, 15 a 30 sobre 5CV) para proporcionar 5,02 g en forma de una espuma de color blanco. CL-EM (B): t<sub>R</sub> = 0,68 min; [M+H]<sup>+</sup>: 446,8.

10 1.6. Ácido (R)-5-(4-(2-(3,5-dimetil-1H-1,2,4-triazol-1-il)acetil)-3-metilpiperazin-1-il)-2-(trifluorometil)tiazol-4-carboxílico

A una solución de intermedio 1.5 (2,5 g) en MeOH (25 ml) se le añadió NaOH ac. (1 M, 25 ml) y la mezcla de reacción se agitó durante 2 h a TA. La mezcla se concentró hasta su sequedad, y ácido cítrico (10 %) se añadió hasta pH=2-3. La mezcla se extrajo con DCM (3x) y las capas org. combinadas se secaron sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, filtraron y evaporaron para proporcionar 1,73 g en forma de un sólido de color blanco. CL-EM (B): t<sub>R</sub> = 0,60 min; [M+H]<sup>+</sup>: 432,8.

1.7. (R)-1-(4-(4-bromo-2-(trifluorometil)tiazol-5-il)-2-metilpiperazin-1-il)-2-(3,5-dimetil-1H-1,2,4-triazol-1-il)etanona

A una solución de intermedio 1.6 (1 g) en THF (20 ml) se le añadieron LiBr (203 mg) y (diacetoxiyodo)benceno (760 mg) a TA. La suspensión resultante se agitó a TA durante 15h30. La mezcla de reacción se diluyó con H<sub>2</sub>O y extrajo con DCM (3x). Las capas org. combinadas se secaron sobre MgSO<sub>4</sub>, filtraron y evaporaron hasta su sequedad. El producto en bruto se purificó mediante CC (Biotage, cartucho SNAP 100 g, disolvente A: DCM; disolvente B: DCM/MeOH 8:2; gradiente en %B: 0 para 1CV, 0 a 10 sobre 3CV, 10 sobre 5CV, 10 a 2 sobre 3CV, 20 sobre 5CV, 20 a 30 % sobre 3CV) para proporcionar 0,96 g en forma de una espuma de color blanco. CL-EM (B): t<sub>R</sub> = 0,76 min; [M+H]<sup>+</sup>: 466,8.

1.8. 2-(3,5-Dimetil-[1,2,4]triazol-1-il)-1-((R)-4-[4-(4-metoxi-fenil)-2-trifluorometil-tiazol-5-il]-2-metil-piperazin-1-il)-etanona

A un vial que contenía ácido 4-metoxifenilborónico (20 mg), Pd<sub>2</sub>(dba)<sub>3</sub> (4,0 mg) y triciclohexilfosfina (3,0 mg) se le añadieron una solución desgasificada de intermedio 1.7 (41 mg) en dioxano (0,6 ml) y una solución desgasificada K<sub>3</sub>PO<sub>4</sub> 1 M ac. (0,15 ml). La mezcla de reacción se agitó a 90 °C durante 2 h en argón. Se añadió MeOH y la mezcla de reacción se filtró a través un cartucho neutral alúmina previamente acondicionado con MeOH. La purificación mediante CL-EM prep. (VI, gradiente 1) proporcionó 28 mg del compuesto deseado. CL-EM (A): t<sub>R</sub> = 1,08 min; [M+H]<sup>+</sup>: 495,4.

Los **Ejemplo 2** a **Ejemplo 16** se sintetizaron usando el derivado de ácido borónico apropiado y siguiendo el procedimiento que se describe en el Ejemplo 1, etapa 1.8. Los datos de CL-EM del Ejemplo 2 al Ejemplo 16 se enumeran en la tabla a continuación. Las condiciones de CL-EM usadas fueron CL-EM (A). Todos los ejemplos se purificaron purificados mediante CL-EM prep. (VI, gradiente 1) excepto ejemplos 2, 7 y 9 que se purificaron mediante CL-EM prep. (VI, gradiente 2).

Ejemplo n.º	Nombre	t <sub>R</sub>	[M+H] <sup>+</sup>
2	2-(3,5-Dimetil-[1,2,4]triazol-1-il)-1-((R)-4-[4-(4-isopropoxi-fenil)-2-trifluorometil-tiazol-5-il]-2-metil-piperazin-1-il)-etanona	1,2	523,4
3	2-(3,5-Dimetil-[1,2,4]triazol-1-il)-1-((R)-2-metil-4-[4-(4-trifluorometoxi-fenil)-2-trifluorometil-tiazol-5-il]-piperazin-1-il)-etanona	1,23	549,4
4	2-(3,5-Dimetil-[1,2,4]triazol-1-il)-1-((R)-2-metil-4-[4-[4-(2,2,2-trifluoro-etoxi)-fenil]-2-trifluorometil-tiazol-5-il]-piperazin-1-il)-etanona	1,17	563,4
5	4-(5-((R)-4-[2-(3,5-Dimetil-[1,2,4]triazol-1-il)-acetil]-3-metil-piperazin-1-il)-2-trifluorometil-tiazol-4-il)-benzonitrilo	1,05	490,4
6	2-(3,5-Dimetil-[1,2,4]triazol-1-il)-1-((R)-4-[4-(4-fluoro-fenil)-2-trifluorometil-tiazol-5-il]-2-metil-piperazin-1-il)-etanona	1,11	483,4

(continuación)

Ejemplo n.º	Nombre	t <sub>R</sub>	[M+H] <sup>+</sup>
7	1-((R)-4-[4-(4-Cloro-fenil)-2-trifluorometil-tiazol-5-il]-2-metil-piperazin-1-il)-2-(3,5-dimetil-[1,2,4]triazol-1-il)-etanona	1,18	499,4
8	2-(3,5-Dimetil-[1,2,4]triazol-1-il)-1-((R)-2-metil-4-(4-p-tolil-2-trifluorometil-tiazol-5-il)-piperazin-1-il)-etanona	1,15	479,4
9	2-(3,5-Dimetil-[1,2,4]triazol-1-il)-1-((R)-4-[4-(4-etil-fenil)-2-trifluorometil-tiazol-5-il]-2-metil-piperazin-1-il)-etanona	1,21	493,4
10	2-(3,5-Dimetil-[1,2,4]triazol-1-il)-1-((R)-4-[4-(3-fluoro-4-metoxi-fenil)-2-trifluorometil-tiazol-5-il]-2-metil-piperazin-1-il)-etanona	1,09	513,4
11	2-(3,5-Dimetil-[1,2,4]triazol-1-il)-1-((R)-4-[4-(2-fluoro-4-metoxi-fenil)-2-trifluorometil-tiazol-5-il]-2-metil-piperazin-1-il)-etanona	1,05	513,4
12	2-(3,5-Dimetil-[1,2,4]triazol-1-il)-1-((R)-4-[4-(4-metoxi-3-metil-fenil)-2-trifluorometil-tiazol-5-il]-2-metil-piperazin-1-il)-etanona	1,16	509,4
13	1-((R)-4-(4-Benzo[1,3]dioxol-5-il)-2-trifluorometil-tiazol-5-il)-2-metil-piperazin-1-il)-2-(3,5-dimetil-[1,2,4]triazol-1-il)-etanona	1,06	509,4
14	1-((R)-4-[4-(2,3-Dihidro-benzo[1,4]dioxin-6-il)-2-trifluorometil-tiazol-5-il]-2-metil-piperazin-1-il)-2-(3,5-dimetil-[1,2,4]triazol-1-il)-etanona	1,06	523,4
15	2-(3,5-Dimetil-[1,2,4]triazol-1-il)-1-((R)-4-[4-(6-etoxi-piridin-3-il)-2-trifluorometil-tiazol-5-il]-2-metil-piperazin-1-il)-etanona	1,09	510,4
16	2-(3,5-Dimetil-[1,2,4]triazol-1-il)-1-((R)-4-[4-(6-metoxi-piridin-3-il)-2-trifluorometil-tiazol-5-il]-2-metil-piperazin-1-il)-etanona	1,02	496,4

**Ejemplo 17: 2-(3-Dimetilaminometil-5-metil-[1,2,4]triazol-1-il)-1-((R)-4-[4-(2-etoxi-pirimidin-5-il)-2-trifluorometil-tiazol-5-il]-2-metil-piperazin-1-il)-etanona**

5 **17.1. Éster *terc*-butílico del ácido metil-(5-metil-1H-[1,2,4]triazol-3-ilmetil)-carbámico**

A una suspensión de clorhidrato de acetimidato de etilo (492 mg) en MeCN (10 ml) se le añadió Amberlyst A21 (1,12 g). La suspensión se agitó a TA durante 15 min, se filtró y se añadió *terc*-butil(2-hidrazino-2-oxoetil)metilcarbamato (0,761 ml) al filtrado. La mezcla de reacción se agitó a 50 °C durante 92 h y a 100 °C durante 8 h y luego se evaporó hasta su sequedad. El residuo se purificó mediante CC (EA/MeOH 1/0, luego 9/1) para proporcionar 520 mg en forma de un aceite de color amarillo. CL-EM (B): t<sub>R</sub> = 0,54 min; [M+H]<sup>+</sup>: 227,1.

10 **17.2. 2-(3-(((*terc*-Butoxicarbonil)(metil)amino)metil)-5-metil-1H-1,2,4-triazol-1-il)acetato de bencilo**

A una solución de intermedio 17.1 (470 mg) en MeCN (20 ml) se le añadió Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (677 mg) seguido por bromoacetato de bencilo (0,343 ml). La mezcla de reacción se agitó a TA durante la noche y se evaporó hasta su sequedad. Se tomó el residuo en DCM y lavó con agua. Las capas ac. se extrajeron con DCM, las capas org. combinadas se secaron sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtraron y se evaporaron hasta su sequedad. El residuo se purificó mediante CC (Hep/EA 1/1 luego DCM/MeOH 9/1) para proporcionar 290 mg en forma de un aceite de color amarillo. CL-EM (B): t<sub>R</sub> = 0,83 min; [M+H]<sup>+</sup>: 375,1. RMN <sup>1</sup>H (CD<sub>3</sub>OD): 7,39-7,35 (m, 5H); 5,24 (s, 2H); 5,09 (s, 2H); 4,43 (m, 2H); 2,89 (m, 3H); 2,41 (s, 3H); 1,44 (d, 9H). Se vio señal Roesy entre CH<sub>2</sub> a 5,09 ppm y CH<sub>3</sub> a 2,41 ppm.

15 **17.3. Éster bencílico del ácido (5-metil-3-metilaminometil-[1,2,4]triazol-1-il)-acético**

20 El grupo protector Boc del intermedio 17.2 se escindió usando un procedimiento usando un procedimiento análogo al del Ejemplo 1 etapa 1.4, intermedio 17.2 reemplazando al intermedio 1.3. CL-EM (B): t<sub>R</sub> = 0,53 min; [M+H]<sup>+</sup>: 275,1.

**17.4. Éster bencílico del ácido (3-dimetilaminometil-5-metil-[1,2,4]triazol-1-il)-acético**

25 Una solución de intermedio 17.3 (250 mg) y formaldehído (36,5 % en agua, 27,4 mg) en DCM (8 ml) se agitó a TA durante la noche. Se añadió NaBH(OAc)<sub>3</sub> (272 mg) y la mezcla de reacción se agitó a TA durante 1 h, se diluyó con DCM y lavó con agua. La fase ac. se extrajo con DCM y se evaporó hasta su sequedad para proporcionar 150 mg



en forma de un aceite incoloro. CL-EM (B):  $t_R = 0,54$  min;  $[M+H]^+$ : 289,1.

17.5. *Ácido (3-dimetilaminometil-5-metil-[1,2,4]triazol-1-il)-acético*

5 Un matraz que contiene intermedio 17.4 (150 mg), Pd/C (28 mg) en EtOH (10 ml) se evacuó y se rellenó con argón (3x), luego se evacuó y se rellenó con H<sub>2</sub> (3x) y la mezcla de reacción se agitó a TA durante 2 h. La mezcla de reacción se filtró sobre un tapón de celite y el filtrado se evaporó hasta su sequedad para proporcionar 77 mg como sólido de color blanco. CL-EM (B):  $t_R = 0,15$  min;  $[M+H]^+$ : 199,2.

17.6. *Éster terc-butílico del ácido (R)-4-(4-carboxi-2-trifluorometil-tiazol-5-il)-2-metil-piperazin-1-carboxílico*

10 A una solución de intermedio 1.3 (4,25 g) en EtOH (40 ml) se le añadió NaOH 1 M (40 ml) a TA y la mezcla de reacción se agitó durante 1h20. El disolvente se evaporó y el residuo se acidificó hasta pH 2 mediante la adición de ácido cítrico ac. (10 %). La capa ac. se extrajo con DCM (3x) y las capas org. combinadas se secaron sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> y se concentraron hasta su sequedad para proporcionar 4,1 g en forma de un sólido de color naranja. CL-EM (B):  $t_R = 0,88$  min;  $[M+H]^+$ : 395,9.

17.7. *Éster terc-butílico del ácido (R)-4-(4-bromo-2-trifluorometil-tiazol-5-il)-2-metil-piperazin-1-carboxílico*

15 Este compuesto se preparó usando un procedimiento análogo al del Ejemplo 1 etapa 1.7, intermedio 17.6 reemplazando al intermedio 1.6. CL-EM (B):  $t_R = 1,04$  min;  $[M+H]^+$ : 429,2.

17.8. *Éster terc-butílico del ácido (R)-4-[4-(2-etoxi-pirimidin-5-il)-2-trifluorometil-tiazol-5-il]-2-metil-piperazin-1-carboxílico*

20 Una mezcla de intermedio 17.7 (1,63 g), ácido 2-etoxipirimidin-5-borónico (778 mg), Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (152 mg), Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> 1 M (12 ml) en MeCN (12 ml) se agitó vigorosamente a 80 °C en argón durante la noche. La mezcla de reacción se dejó enfriar hasta TA, se diluyó con H<sub>2</sub>O y extrajo con DCM (3x). Las capas org. combinadas se secaron sobre MgSO<sub>4</sub>, filtraron y evaporaron hasta su sequedad. El producto en bruto se purificó mediante CC (Biotage, SNAP 50 g cartucho, disolvente A: Hep; disolvente B: EA; gradiente en %B: 10 para 5CV, 10 a 30 sobre 5CV, 30 para 3CV) para proporcionar 1,35 g en forma de una resina de color amarillo pálido. CL-EM (B):  $t_R = 1,04$  min;  $[M+H]^+$ : 473,9.

25 17.9. *2-etoxi-5-[5-((R)-3-metil-piperazin-1-il)-2-trifluorometil-tiazol-4-il]-pirimidina*

A *solución* de intermedio 17.8 (1,32 g) en DCM (45 ml) se le añadió TFA (4,28 ml) a TA. La mezcla resultante se agitó a TA durante la noche. La mezcla de reacción se trató con NaOH 1 M a pH=14 y extrajo con DCM (3x). Las capas org. combinadas se secaron sobre MgSO<sub>4</sub>, se filtraron, se evaporaron y secaron a HV para proporcionar 1,01 g en forma de un sólido de color beis. CL-EM (B):  $t_R = 0,64$  min;  $[M+H]^+$ : 374,0.

30 17.10. *2-(3-dimetilaminometil-5-metil-[1,2,4]triazol-1-il)-1-((R)-4-[4-(2-etoxi-pirimidin-5-il)-2-trifluorometil-tiazol-5-il]-2-metil-piperazin-1-il)-etanona*

35 Una mezcla de intermedio 17.5 (26 mg), intermedio 17.9 (50 mg), HATU (66 mg), y DIPEA (34 ml) en DCM (1,5 ml) se agitó durante 1h40 a TA. La mezcla de reacción se evaporó hasta su sequedad y el producto en bruto se purificó mediante CL-EM prep. (I) para proporcionar 38 mg en forma de un sólido de color blanco. CL-EM (D):  $t_R = 1,23$  min;  $[M+H]^+$ : 554,5.

**Ejemplo 18 y Ejemplo 19: 1-((R)-4-[4-(2-etoxi-pirimidin-5-il)-2-trifluorometil-tiazol-5-il]-2-metil-piperazin-1-il)-2-(3-etil-5-metil-[1,2,4]triazol-1-il)-etanona y 1-((R)-4-[4-(2-etoxi-pirimidin-5-il)-2-trifluorometil-tiazol-5-il]-2-metil-piperazin-1-il)-2-(5-etil-3-metil-[1,2,4]triazol-1-il)-etanona**

*Precursores ácidos para los ejemplos 18 y 19:*

40 Etapa 18.1. A clorhidrato de etilacetimidato (500 mg) en MeCN (6 ml) se le añadió Amberlyst A21 (1,14 g) y la suspensión se agitó a TA durante 1/1 min. Luego la mezcla se filtró y la resina se lavó con MeCN (1 ml). Se añadió hidrazida del ácido propanoico (353 mg) al filtrado y la suspensión de color blanco resultante se agitó a 50 °C en argón durante 4d y a 80 °C durante la noche. La mezcla de reacción se evaporó. La purificación mediante CC (Biotage, SNAP 10 g cartucho, disolvente A: DCM; disolvente B: MeOH; gradiente en %B: 10 para 6CV, 10 a 20 sobre 3CV, 20 para 6CV) seguido por un segundo CC (Biotage, SNAP 10 g cartucho, disolvente A: DCM; disolvente B: DCM/MeOH 8:2; gradiente en %B: 25 para 7CV, 25 a 50 sobre 3CV, 50 para 5CV) proporcionó 3-etil-5-metil-1H-[1,2,4]triazol (125 mg en forma de un aceite de color amarillo). CL-EM (B):  $t_R = 0,21$  min;  $[M+H]^+$ : 112,4.

50 Etapa 18.2: Siguió un procedimiento análogo al del Ejemplo 17 etapa 17.2, 3-etil-5-metil-1H-[1,2,4]triazol del etapa 18.1 reemplazando al intermedio 17.1. Se obtuvo una mezcla de regioisómeros: éster bencílico del ácido (3-etil-5-metil-[1,2,4]triazol-1-il)-acético y éster bencílico del ácido (5-etil-3-metil-[1,2,4]triazol-1-il)-acético.

Etapa 18.3: Siguió un procedimiento análogo al del Ejemplo 17 etapa 17.5, intermedios del etapa 18.2 reemplazando al intermedio 17.4. Se obtuvo una mezcla de regioisómeros (45:55): ácido (3-etil-5-metil-[1,2,4]triazol-1-il)-acético

y ácido (5-etil-3-metil-[1,2,4]triazol-1-il)-acético.

- 5 A una suspensión de la mezcla del precursor ácido que se describió en la etapa 18.3 (85 mg) en DCM (6 ml) se le añadieron intermedio 17.9 (199 mg), DIPEA (129 µl) y HATU (249 mg) y la mezcla de reacción se agitó a TA durante 1h30. La mezcla se evaporó y purificó mediante CL-EM prep. (IV) seguido por HPLC preparativa quiral (I). Ambas fracciones se recogieron en DCM y lavaron con agua (2x) y las capas ac. se extrajeron con DCM (1x). Las capas org. combinadas se secaron sobre MgSO<sub>4</sub>, filtraron, evaporaron y secaron a HV.

Primera fracción de elución (Ejemplo 18): 1-((R)-4-[4-(2-etoxi-pirimidin-5-il)-2-trifluorometil-tiazol-5-il]-2-metil-piperazin-1-il)-2-(3-etil-5-metil-[1,2,4]triazol-1-il)-etanona: 102 mg de resina de color amarillo. CL-EM (A): t<sub>R</sub> = 1,02 min; [M+H]<sup>+</sup>: 525,4.

- 10 Segunda fracción de elución (Ejemplo 19): 1-((R)-4-[4-(2-etoxi-pirimidin-5-il)-2-trifluorometil-tiazol-5-il]-2-metil-piperazin-1-il)-2-(5-etil-3-metil-[1,2,4]triazol-1-il)-etanona. 75 mg de resina de amarillo. CL-EM (A): t<sub>R</sub> = 1,02 min; [M+H]<sup>+</sup>: 525,4.

**Ejemplo 20: 2-(3,5-Dimetil-[1,2,4]triazol-1-il)-1-((R)-4-[4-(2-etoxi-pirimidin-5-il)-2-trifluorometil-tiazol-5-il]-2-metil-piperazin-1-il)-etanona**

- 15 Una mezcla de intermedio 1.6 (30 mg), 5-bromo-2-etoxipirimidina (14 mg), TBACl (19 mg), Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (34 mg), [Pd(tBu<sub>3</sub>P)<sub>2</sub>] (1,8 mg) y DMF (1,5 ml) se agitó a 170 °C durante 20 min en argón en el microondas. La mezcla cruda se purificó mediante CL-EM prep. (I) seguido por CL-EM prep. (IV) para proporcionar 18 mg en forma de un sólido de color blanco. CL-EM (A): t<sub>R</sub> = 0,98 min; [M+H]<sup>+</sup>: 511,4.

- 20 Los **Ejemplo 21 a Ejemplo 33** se sintetizaron siguiendo el procedimiento que se describe en el Ejemplo 20, el precursor bromoarilo apropiado reemplazando 5-bromo-2-etoxipirimidina: Datos CL-EM y procedimientos de purificación se enumeran para estos ejemplos en la tabla a continuación.

**Precursor bromoarilo para el ejemplo 25: 5-Bromo-2-(2-metoxi-etoxi)-pirimidina**

- 25 Se añadió NaH (60 % en aceite, 122 mg) a una solución de 2-metoxi-etanol (0,3 ml) en THF (25 ml) en argón a 0 °C y la mezcla de reacción se agitó durante 45 min a 0 °C. Luego, se añadió 5-bromo-2-cloropirimidina (500 mg) y la mezcla de reacción se dejó que alcanzara TA. Después de 3,5 h, la reacción se detuvo mediante la adición de NH<sub>4</sub>Cl ac. sat. y se evaporó el THF. La capa ac. se extrajo con DCM (2x) y las capas org. combinadas se secaron sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> y se concentraron hasta su sequedad. La purificación mediante CC (Hep/EA 7:3) proporcionó 5-bromo-2-(2-metoxi-etoxi)-pirimidina (0,37 g en forma de un aceite de color amarillo). CL-EM (B): t<sub>R</sub> = 0,64 min; [M+H]<sup>+</sup>: 233,0.

- 30 **Precursor bromoarilo para el ejemplo 26: [2-(5-Bromo-pirimidin-2-iloxi)-etil]-dimetil-amina**

- 35 Se añadió NaH (60 % en aceite, 122 mg) a una solución de dimetiletanolamina (0,38 ml) en THF (25 ml) en argón a 0 °C y la mezcla de reacción se agitó durante 45 min a 0 °C. Luego, se añadió 5-bromo-2-cloropirimidina (500 mg) y la mezcla de reacción se dejó que alcanzara TA. Después de 1,5 h a TA, la reacción se detuvo mediante la adición de NH<sub>4</sub>Cl ac. sat. y se evaporó el THF. La capa ac. se extrajo con DCM (2x) y las capas org. combinadas se secaron sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> y se concentraron hasta su sequedad. La purificación mediante CC (Hep/EA 7:3, luego DCM/MeOH 9:1 + Et<sub>3</sub>N al 1 %) proporcionó [2-(5-bromo-pirimidin-2-iloxi)-etil]-dimetil-amina (0,43 g en forma de un aceite de color amarillo). CL-EM (B): t<sub>R</sub> = 0,39 min; [M+H]<sup>+</sup>: 246,1.

Ejemplo n.º	Nombre	Purificación	t <sub>R</sub>	[M+H] <sup>+</sup>	Procedimiento CL-EM
21	1-((R)-4-(4-Croman-6-il-2-trifluorometil-tiazol-5-il)-2-metil-piperazin-1-il)-2-(3,5-dimetil-[1,2,4]triazol-1-il)-etanona	CL-EM prep. (IV, VII)	1,13	521,4	A
22	2-(3,5-Dimetil-[1,2,4]triazol-1-il)-1-((R)-2-metil-4-[4-(2-propil-pirimidin-5-il)-2-trifluorometil-tiazol-5-il]-piperazin-1-il)-etanona	CL-EM prep. (III, I) + TLC prep. (DCM/MeOH 95:5)	0,77	509,0	B

(continuación)

Ejemplo n.º	Nombre	Purificación	t <sub>R</sub>	[M+H] <sup>+</sup>	Procedimiento CL-EM
23	2-(3,5-Dimetil-[1,2,4]triazol-1-il)-1-((R)-2-metil-4-[4-(2-metil-pirimidin-5-il)-2-trifluorometil-tiazol-5-il]-piperazin-1-il)-etanona	CL-EM prep. (III, I)	1,22	481,4	C
24	2-(3,5-Dimetil-[1,2,4]triazol-1-il)-1-((R)-2-metil-4-[2-trifluorometil-4-(2-trifluorometil-pirimidin-5-il)-tiazol-5-il]-piperazin-1-il)-etanona	CL-EM prep. (III)	1,06	535,4	A
25	2-(3,5-Dimetil-[1,2,4]triazol-1-il)-1-((R)-4-[4-[2-(2-metoxi-etoxi)-pirimidin-5-il]-2-trifluorometil-tiazol-5-il]-2-metil-piperazin-1-il)-etanona	CL-EM prep. (III), TLC prep. (DCM/MeOH 95:5)	0,92	541,4	A
26	1-((R)-4-[4-[2-(2-Dimetilamino-etoxi)-pirimidin-5-il]-2-trifluorometil-tiazol-5-il]-2-metil-piperazin-1-il)-2-(3,5-dimetil-[1,2,4]triazol-1-il)-etanona	CL-EM prep. (I), TLC prep. (DCM/MeOH 95:5)	1,04	554,5	D
27	2-(3,5-Dimetil-[1,2,4]triazol-1-il)-1-((R)-4-[4-(2-isopropoxi-pirimidin-5-il)-2-trifluorometil-tiazol-5-il]-2-metil-piperazin-1-il)-etanona	CL-EM prep. (IV)	1,05	525,4	A
28	2-(3,5-Dimetil-[1,2,4]triazol-1-il)-1-((R)-2-metil-4-[4-[2-(2,2,2-trifluoro-etoxi)-pirimidin-5-il]-2-trifluorometil-tiazol-5-il]-piperazin-1-il)-etanona	CC (DCM/MeOH 97:3 a 8:2), CL-EM prep. (IV)	1,07	565,4	A
29	1-((R)-4-[4-(2,4-Dietoxi-pirimidin-5-il)-2-trifluorometil-tiazol-5-il]-2-metil-piperazin-1-il)-2-(3,5-dimetil-[1,2,4]triazol-1-il)-etanona	CC (DCM/MeOH 97:3), CL-EM prep. (IV)	1,03	555,5	A
30	2-(3,5-Dimetil-[1,2,4]triazol-1-il)-1-((R)-2-metil-4-[4-[2-(oxetan-3-iloxi)-pirimidin-5-il]-2-trifluorometil-tiazol-5-il]-piperazin-1-il)-etanona	CC (DCM/MeOH 97:3)	1,25	539,4	C
31	2-(3,5-Dimetil-[1,2,4]triazol-1-il)-1-((R)-4-[4-(4-etoxi-fenil)-2-trifluorometil-tiazol-5-il]-2-metil-piperazin-1-il)-etanona	CL-EM prep. (VII)	1,15	509,4	A
32	2-(3,5-Dimetil-[1,2,4]triazol-1-il)-1-((R)-4-[4-(2-metoxi-pirimidin-5-il)-2-trifluorometil-tiazol-5-il]-2-metil-piperazin-1-il)-etanona	Prep LC (III) + TLC prep. (DCM/MeOH 95:5)	0,91	497,4	A
33	1-((R)-4-[4-(2-Ciclopropil-pirimidin-5-il)-2-trifluorometil-tiazol-5-il]-2-metil-piperazin-1-il)-2-(3,5-dimetil-[1,2,4]triazol-1-il)-etanona	CL-EM prep. (III, I)	0,99	507,4	A

**Ejemplo 34: 2-(3,5-Dimetil-[1,2,4]triazol-1-il)-1-((S)-4-[4-(2-etoxi-pirimidin-5-il)-2-trifluorometil-tiazol-5-il]-2-metil-piperazin-1-il)-etanona**

34.1. *Ácido 5-((S)-4-[2-(3,5-dimetil-[1,2,4]triazol-1-il)-acetil]-3-metil-piperazin-1-il)-2-trifluorometil-tiazol-4-carboxílico*

5 Este compuesto se preparó usando un procedimiento análogo al del Ejemplo 1 (etapa 1.3 al etapa 1.6), (S)-1-N-Boc-2-metilpiperazina reemplazando a la (R)-1-N-Boc-2-metilpiperazina en la etapa 1.3. CL-EM (B):  $t_R = 0,61$  min;  $[M+H]^+$ : 432,9.

34.2. *2-(3,5-dimetil-[1,2,4]triazol-1-il)-1-((S)-4-[4-(2-etoxi-pirimidin-5-il)-2-trifluorometil-tiazol-5-il]-2-metil-piperazin-1-il)-etanona*

10 Este compuesto se preparó usando un procedimiento análogo al del Ejemplo 20, intermedio 34.1 reemplazando al intermedio 1.6. El compuesto deseado se purificó mediante CL-EM prep. (IV). CL-EM (A):  $t_R = 0,98$  min;  $[M+H]^+$ : 511,4.

**Ejemplo 35: 2-(3,5-Dimetil-[1,2,4]triazol-1-il)-1-{4-[4-(2-etoxi-pirimidin-5-il)-2-trifluorometil-tiazol-5-il]-piperazin-1-il}-etanona**

15 35.1. *Éster terc-butílico del ácido 4-(4-metoxicarbonil-2-trifluorometil-tiazol-5-il)-piperazin-1-carboxílico*

Este compuesto se preparó usando un procedimiento análogo al del Ejemplo 1 etapa 1.3, 1-Boc-piperazina reemplazando al (R)-1-N-Boc-2-metilpiperazina. CL-EM (B):  $t_R = 0,94$  min;  $[M+H]^+$ : 339,9.

35.2. *2-Etoxi-5-(5-piperazin-1-il-2-trifluorometil-tiazol-4-il)-pirimidina*

20 Este compuesto se preparó usando un procedimiento análogo al del Ejemplo 17, etapa 17.6 al etapa 17.9, intermedio 35.1 reemplazando al intermedio 1.3 en la etapa 1.4. CL-EM (B):  $t_R = 0,65$  min;  $[M+H]^+$ : 360,0.

35.3. *2-(3,5-Dimetil-[1,2,4]triazol-1-il)-1-{4-[4-(2-etoxi-pirimidin-5-il)-2-trifluorometil-tiazol-5-il]-piperazin-1-il}-etanona*

25 Este compuesto se preparó usando un procedimiento análogo al del Ejemplo 1, etapa 1.5, intermedio 35.2 reemplazando al intermedio 1.4. El compuesto deseado se purificó mediante CL-EM prep. (IV). CL-EM (A):  $t_R = 0,96$  min;  $[M+H]^+$ : 497,4.

**Ejemplo 36: 2-(3,5-Dimetil-[1,2,4]triazol-1-il)-1-((R)-2-metil-4-[4-(2-pirrolidin-1-il-pirimidin-5-il)-2-trifluorometil-tiazol-5-il]-piperazin-1-il)-etanona**

30 Este compuesto se preparó usando un procedimiento análogo al del Ejemplo 17 etapa 17.8, intermedio 1.7 reemplazando intermedio 17.7 y ácido 2-pirrolidinopirimidin-5-borónico reemplazando al ácido 2-etoxipirimidin-5-borónico. El compuesto deseado se purificó mediante CL-EM prep. (I). CL-EM (A):  $t_R = 1,02$  min;  $[M+H]^+$ : 536,5.

**Ejemplo 37: 2-(3,5-Dimetil-[1,2,4]triazol-1-il)-1-((R)-2-metil-4-{4-[2-(4-metil-piperazin-1-il)-pirimidin-5-il]-2-trifluorometil-tiazol-5-il}-piperazin-1-il)-etanona**

35 Este compuesto se preparó usando un procedimiento análogo al del Ejemplo 36, ácido 2-(4-metilpiperazino)pirimidin-5-borónico reemplazando al ácido 2-pirrolidinopirimidin-5-borónico. El compuesto deseado se purificó mediante CL-EM prep. (I). CL-EM (D):  $t_R = 1,08$  min;  $[M+H]^+$ : 565,5.

**Ejemplo 38: 1-((R)-4-[4-(2-Ciclobutoxi-pirimidin-5-il)-2-trifluorometil-tiazol-5-il]-2-metil-piperazin-1-il)-2-(3,5-dimetil-[1,2,4]triazol-1-il)-etanona**

38.1. *5-bromo-2-ciclobutoxi-pirimidina*

40 A una solución de ciclobutanol (0,2 ml) en THF (25 ml) se le añadió a 0 °C NaH (122 mg, 60 % en aceite) y la mezcla se agitó durante 45 min en argón. Luego, se añadió 5-bromo-2-cloropirimidina (500 mg) y la mezcla se dejó calentar hasta TA durante la noche. La mezcla de reacción se inactivó mediante la adición de NH<sub>4</sub>Cl sat. y extrajo con DCM (2x). Las capas org. combinadas se secaron sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> y se concentraron hasta su sequedad. la purificación mediante CL-EM prep. (II) proporcionó 0,38 g en forma de un sólido de color blanco. CL-EM (B):  $t_R = 0,82$  min. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, MeOD)  $\delta$ : 1,67-1,78 (m, 1 H), 1,84-1,93 (m, 1 H), 2,13-2,24 (m, 2 H), 2,44-2,53 (m, 2 H), 5,14-5,22 (m, 1 H), 8,59-8,69 (m, 2 H)

38.2. *(2-ciclobutoxipirimidin-5-il)ácido borónico*

50 A una solución de intermedio 38.1 (350 mg) y triisopropil borato (0,43 ml) en THF (1,1 ml) y tolueno (4,4 ml) se le añadió a -78 °C n-BuLi (1,83 ml, 1,6 M) por goteo y la suspensión resultante se agitó a -78 °C durante 1 h. La mezcla de reacción se dejó calentar hasta TA, acidificó mediante la adición de HCl (1 M) a pH=1, se diluyó con H<sub>2</sub>O y extrajo con EA (3x). Las capas org. combinadas se secaron sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> y se concentraron hasta su sequedad.

El residuo se purificó mediante CL-EM prep. (V) para proporcionar 35 mg en forma de un sólido de color blanco. CL-EM (B):  $t_R = 0,56$  min;  $[M+H]^+$ : 195,2.

**38.3. 1-((R)-4-[4-(2-ciclobutoxi-pirimidin-5-il)-2-trifluorometil-tiazol-5-il]-2-metil-piperazin-1-il)-2-(3,5-dimetil-[1,2,4]triazol-1-il)-etanona**

- 5 Este compuesto se preparó usando un procedimiento análogo al del Ejemplo 36, intermedio 38.2 reemplazando al ácido 2-pirrolidinopirimidin-5-borónico. El compuesto deseado se purificó mediante CL-EM prep. (I). CL-EM (A):  $t_R = 1,09$  min;  $[M+H]^+$ : 537,4.

**Ejemplo 39: 1-((R)-4-[4-(3,4-Dihidro-2H-pirano[2,3-b]piridin-6-il)-2-trifluorometil-tiazol-5-il]-2-metil-piperazin-1-il)-2-(3,5-dimetil-[1,2,4]triazol-1-il)-etanona**

- 10 Una mezcla de intermedio 1.7 (30 mg), 6-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-3,4-dihidro-2H-pirano[2,3-b]piridina (16,8 mg), Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub> (3,8 mg), K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> ac. sat. (0,3 ml) en dioxano (0,6 ml) a TA se agitó vigorosamente a 100 °C en argón durante 16h30. El disolvente se evaporó y el residuo se diluyó con agua y extrajo con DCM (3x). Las capas org. combinadas se secaron sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> y se concentraron hasta su sequedad. La purificación mediante CL-EM prep. (I) seguido por TLC prep. (DCM/MeOH 97:3) proporcionó 5 mg en forma de una resina incolora. CL-EM (A):  $t_R = 0,93$  min;  $[M+H]^+$ : 522,4.

**Ejemplo 40: 1-((R)-4-[4-(2,3-Dihidro-benzofuran-5-il)-2-trifluorometil-tiazol-5-il]-2-metil-piperazin-1-il)-2-(3,5-dimetil-[1,2,4]triazol-1-il)-etanona**

- 20 Este compuesto se preparó usando un procedimiento análogo al del Ejemplo 39, ácido 2,3-dihidro-1-benzofuran-5-ilborónico reemplazando a 6-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-3,4-dihidro-2H-pirano[2,3-b]piridina. El compuesto deseado se purificó mediante CL-EM prep. (I). CL-EM (A):  $t_R = 1,08$  min;  $[M+H]^+$ : 507,4.

**Ejemplo 41: 2-(3,5-dimetil-[1,2,4]triazol-1-il)-1-((R)-4-[4-(2-etoxi-pirimidin-5-il)-2-trifluorometil-tiazol-5-il]-2-metil-piperazin-1-il)-2,2-dideuterio-etanona**

- 25 Una solución de Ejemplo 20 (30 mg) y DIPEA (5 µl) en CD<sub>3</sub>OD (0,5 ml) se agitó a TA durante la noche. La mezcla de reacción se evaporó, se diluyó con DCM (1 ml) y H<sub>2</sub>O (1 ml) y se agitó durante unos pocos minutos. Luego las fases se separaron usando un separador de fases y la capa ac. se extrajo nuevamente con DCM. Las capas org. combinadas se evaporaron y secaron a HV para dar 24 mg en forma de un sólido de color blanco. CL-EM (A):  $t_R = 0,98$  min;  $[M+H]^+$ : 513,4.

**Ejemplo 42: 1-((R)-4-[4-[2-(2-dimetilamino-etil)-pirimidin-5-il]-2-trifluorometil-tiazol-5-il]-2-metil-piperazin-1-il)-2-(3,5-dimetil-[1,2,4]triazol-1-il)-etanona**

30 **42.1. 5-bromo-2-vinil-pirimidina**

- 35 A una solución de 5-bromo-2-yodopirimidina (750 mg) y Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub> (46 mg) en THF abs. (15 ml) en argón se le añadió bromuro de vinilmagnesio (5,27 ml, como solución THF 1 M) por goteo en el plazo de 5 min a TA. La solución resultante se agitó a reflujo durante 2h30 y la mezcla de reacción, luego se dejó enfriar hasta TA. La mezcla se diluyó con agua y extrajo con EA (3x). Las capas org. combinadas se lavaron con salmuera (2x), secaron sobre MgSO<sub>4</sub>, filtraron y evaporaron hasta su sequedad. La purificación mediante CC (Biotage, SNAP 25 g cartucho, disolvente A: Hep; disolvente B: EA; gradiente en %B: 0 a 5 sobre 1CV, 5 para 5CV, 5 a 10 sobre 3CV, 10 para 3CV) proporcionó 186 mg en forma de un líquido de color amarillo. CL-EM (6):  $t_R = 0,67$  min. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): 5,80 (dd,  $J = 10,5$  Hz, 1 H), 6,65 (d,  $J = 17,3$  Hz, 1 H), 6,85 (dd,  $J_1 = 10,5$  Hz,  $J_2 = 17,3$  Hz 1 H), 8,76 (s, 2 H).

**42.2. Ácido (4-vinilfenil)borónico**

- 40 A una solución de intermedio 42,1 (181 mg) en THF (1 ml) y tolueno (4 ml) se le añadió triisopropil borato (0,28 ml) a -78 °C seguido de la adición por goteo durante 5 min de n-BuLi (0,73 ml; 1,6 M en hexanos) a -78 °C en argón. La suspensión se agitó a -78 °C durante 45 min y luego se dejó calentar hasta TA. La mezcla de reacción se inactivó mediante la adición de HCl 1 M (2,5 ml) a pH=1, se diluyó con H<sub>2</sub>O y EA. La capa ac. se separó y extrajo con EA (2x). Las capas org. combinadas se secaron sobre MgSO<sub>4</sub>, filtraron, se evaporaron y secaron a HV para dar 108 mg en forma de un sólido de color naranja, que se usó sin purificación adicional. CL-EM (B):  $t_R = 0,44$  min;  $[M+H]^+$ : 151,2.

**42.3. Éster terc-butílico del ácido (R)-2-metil-4-[2-trifluorometil-4-(2-vinil-pirimidin-5-il)-tiazol-5-il]-piperazin-1-carboxílico**

- 50 Este compuesto se preparó usando un procedimiento análogo al del Ejemplo 17, etapa 17.8, intermedio 42.2 reemplazando al ácido 2-etoxipirimidin-5-borónico. CL-EM (B):  $t_R = 1,04$  min;  $[M+H]^+$ : 456,2.

42.4. *Éster *terc*-butílico del ácido (R)-4-{4-[2-(2-dimetilamino-etil)-pirimidin-5-il]-2-trifluorometil-tiazol-5-il}-2-metil-piperazin-1-carboxílico*

A una solución de intermedio 42.3 (23 mg) en MeOH (0,5 ml) se le añadió dimetilamina (76 µl, como solución 2 M en MeOH) a TA y la mezcla de reacción se agitó a TA durante 1 h. La mezcla se evaporó hasta su sequedad, secó a HV para proporcionar 30 mg en forma de una resina de color amarillo. CL-EM (B): t<sub>R</sub> = 0,78 min; [M+H]<sup>+</sup>: 501,3.

42.5. *Dimetil-(2-{5-[5-((R)-3-metil-piperazin-1-il)-2-trifluorometil-tiazol-4-il]-pirimidin-2-il}-etil)-amina, como sal de clorhidrato*

Este compuesto se preparó usando un procedimiento análogo al del Ejemplo 1, etapa 1.4, intermedio 42.4 reemplazando al intermedio 1.3. CL-EM (B): t<sub>R</sub> = 0,49 min; [M+H]<sup>+</sup>: 401,3.

42.6. *1-((R)-4-{4-[2-(2-dimetilamino-etil)-pirimidin-5-il]-2-trifluorometil-tiazol-5-il}-2-metil-piperazin-1-il)-2-(3,5-dimetil-[1,2,4]triazol-1-il)-etanona*

Este compuesto se preparó usando un procedimiento análogo al del Ejemplo 17 etapa 17.10, intermedio 42.5 reemplazando intermedio 17.9 y ácido (3,5-dimetil-[1,2,4]triazol-1-il)-acético reemplazando intermedio 17.5. CL-EM (D): t<sub>R</sub> = 1,03 min; [M+H]<sup>+</sup>: 538,5.

**Ejemplo 43: 2-(3,5-Dimetil-[1,2,4]triazol-1-il)-1-((R)-4-{4-(2-etil-pirimidin-5-il)-2-trifluorometil-tiazol-5-il}-2-metil-piperazin-1-il)-etanona**

Este compuesto se preparó usando un procedimiento análogo al del Ejemplo 20, 5-bromo-2-etilpirimidina reemplazando a la 5-bromo-2-etoxipirimidina. CL-EM (B): t<sub>R</sub> = 0,75 min; [M+H]<sup>+</sup>: 494,5.

**Ejemplo 44: 2-(3-Hidroximetil-5-metil-[1,2,4]triazol-1-il)-1-((R)-2-metil-4-[2-trifluorometil-4-(2-trifluorometil-pirimidin-5-il)-tiazol-5-il]-piperazin-1-il)-etanona**

44.1. *3-(*terc*-butil-dimetil-silaniloximetil)-5-metil-1H-[1,2,4]triazol*

A una solución de (5-metil-1H-1,2,4-triazol-3-il)metanol (500 mg) en DMF (17,5 ml) se le añadió a 0 °C Et<sub>3</sub>N (1,08 ml), DMAP (54 mg) y *terc*-butil(cloro)dimetilsilano (806 mg) y la mezcla de reacción se dejó que alcanzara TA. Después de agitar durante 16h30, la mezcla de reacción se diluyó con EA y lavó con agua (2x) y salmuera (1x). Las capas ac. Se extrajeron nuevamente con EA (2x). Las capas org. combinadas se secaron sobre MgSO<sub>4</sub>, filtraron y evaporaron hasta su sequedad. La purificación mediante CC (Hep/EA 3:7) proporcionó 0,88 g en forma de un sólido de color blanco. CL-EM (B): t<sub>R</sub> = 0,71 min; [M+H]<sup>+</sup>: 228,2.

44.2A. *Éster bencílico del ácido [3-(*terc*-butil-dimetil-silaniloximetil)-5-metil-[1,2,4]triazol-1-il]-acético* y 42.2B. *éster bencílico del ácido [5-(*terc*-butil-dimetil-silaniloximetil)-3-metil-[1,2,4]triazol-1-il]-acético*

A una solución de intermedio 44.1 (860 mg) en DMF (15 ml) se le añadió a 0 °C NaH (60 % en aceite, 182 mg) y la mezcla de reacción se agitó durante 30 min a 0 °C. Después de la adición por goteo de bromoacetato de bencilo (0,72 ml) a 0 °C, la mezcla de reacción se dejó que alcanzara TA durante la noche. La reacción se inactivó mediante la adición de agua y extrajo con DCM (3x). Las capas org. combinadas se lavaron con salmuera y agua, secaron sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> y se concentraron hasta su sequedad. El residuo se disolvió en EA y lavó con agua (3x) y la capa org. se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> y se concentró hasta su sequedad. La purificación mediante CC (Hep/EA 7:3) dio como primera fracción de elución 0,29 g del regioisómero 42.2B éster bencílico del ácido [5-(*terc*-butil-dimetil-silaniloximetil)-3-metil-[1,2,4]triazol-1-il]-acético. CL-EM (B): t<sub>R</sub> = 0,98 min; [M+H]<sup>+</sup>: 376,06. Señal Roesy a 5,11 ppm y 4,84 ppm vista entre CH<sub>2</sub>CO<sub>2</sub>Bn y CH<sub>2</sub>OTBS. La segunda fracción aislada se purificó nuevamente mediante CC (Biotage, cartucho SNAP de 50 g, disolvente A: Hep; disolvente B: EA; gradiente en %B: 0 a 30 sobre 20CV, 30 para 10CV) para proporcionar 0,31 g del otro regioisómero 42.2A éster bencílico del ácido [3-(*terc*-butil-dimetil-silaniloximetil)-5-metil-[1,2,4]triazol-1-il]-acético. CL-EM (B): t<sub>R</sub> = 0,96 min; [M+H]<sup>+</sup>: 376,1. Señal Roesy vista entre CH<sub>2</sub>CO<sub>2</sub>Bn a 4,88 ppm y CH<sub>3</sub> a 2,4 ppm.

44.3. *Ácido [3-(*terc*-Butil-dimetil-silaniloximetil)-5-metil-[1,2,4]triazol-1-il]-acético*

Este compuesto se preparó usando un procedimiento análogo al del Ejemplo 17 etapa 17.5, intermedio 44.2A (éster bencílico del ácido [3-(*terc*-butil-dimetil-silaniloximetil)-5-metil-[1,2,4]triazol-1-il]-acético) reemplazando al intermedio 17.4. CL-EM (B): t<sub>R</sub> = 0,73 min; [M+H]<sup>+</sup>: 286,1.

44.4. *Éster *terc*-butílico del ácido (R)-2-Metil-4-[2-trifluorometil-4-(2-trifluorometil-pirimidin-5-il)-tiazol-5-il]-piperazin-1-carboxílico*

Este compuesto se preparó usando un procedimiento análogo al del Ejemplo 17, etapa 17.8, ácido 2-(trifluorometil)pirimidin-5-il-borónico reemplazando al ácido 2-etoxipirimidin-5-il-borónico. CL-EM (B): t<sub>R</sub> = 1,06 min; [M+H]<sup>+</sup>: 441,8.

44.5. 5-[5-((R)-3-Metil-piperazin-1-il)-2-trifluorometil-tiazol-4-il]-2-trifluorometil-pirimidina, como sal de clorhidrato

Este compuesto se preparó usando un procedimiento análogo al del Ejemplo 1, etapa 1.4, intermedio 44.4 reemplazando al intermedio 1.3. CL-EM (B):  $t_R = 0,7$  min;  $[M+H]^+$ : 439,0.

5 44.6. 2-[3-(terc-Butil-dimetil-silaniloximetil)-5-metil-[1,2,4]triazol-1-il]-1-((R)-2-metil-4-[2-trifluorometil-4-(2-trifluorometil-pirimidin-5-il)-tiazol-5-il]-piperazin-1-il)-etanona

Este compuesto se preparó usando un procedimiento análogo al del Ejemplo 17 etapa 17.10, intermedio 44.3 reemplazando al intermedio 17.5 e intermedio 44.5 reemplazando al intermedio 17.9. Se realizó una TLC prep. (DCM/MeOH 97:3) en lugar de una CL-EM prep. CL-EM (B):  $t_R = 1,03$  min;  $[M+H]^+$ : 664,9.

10 44.7. 2-(3-Hidroximetil-5-metil-[1,2,4]triazol-1-il)-1-((R)-2-metil-4-[2-trifluorometil-4-(2-trifluorometil-pirimidin-5-il)-tiazol-5-il]-piperazin-1-il)-etanona

A una solución de intermedio 44.6 (22 mg) en THF (1 ml) se le añadió TBAF (1 M en THF; 39  $\mu$ l) y la mezcla de reacción se agitó a TA durante 2 h. La mezcla se evaporó hasta su sequedad y el residuo se disolvió en DCM. La capa org. se lavó con agua y salmuera y las capas ac. se extrajeron nuevamente con DCM (2x). Las capas org. combinadas se secaron sobre  $Na_2SO_4$  y se concentraron hasta su sequedad. La TLC prep. (DCM/MeOH 95:5) dio 9 mg en forma de un sólido de color amarillento. CL-EM (E):  $t_R = 1,06$  min;  $[M+H]^+$ : 551,2.

**Ejemplo 45: 2-(5-Hidroximetil-3-metil-[1,2,4]triazol-1-il)-1-((R)-2-metil-4-[2-trifluorometil-4-(2-trifluorometil-pirimidin-5-il)-tiazol-5-il]-piperazin-1-il)-etanona**

45.1. Ácido [5-(terc-butil-dimetil-silaniloximetil)-3-metil-[1,2,4]triazol-1-il]-acético

20 Este compuesto se preparó usando un procedimiento análogo al del Ejemplo 17 etapa 17.5, intermedio 44.2B éster bencílico del ácido ([5-(terc-butil-dimetil-silaniloximetil)-3-metil-[1,2,4]triazol-1-il]-acético) reemplazando el intermedio 17.4. CL-EM (B):  $t_R = 0,75$  min;  $[M+H]^+$ : 286,1.

45.2. 2-[5-(terc-Butil-dimetil-silaniloximetil)-3-metil-[1,2,4]triazol-1-il]-1-((R)-2-metil-4-[2-trifluorometil-4-(2-trifluorometil-pirimidin-5-il)-tiazol-5-il]-piperazin-1-il)-etanona

25 Este compuesto se preparó usando un procedimiento análogo al del Ejemplo 44 etapa 44.6, intermedio 45.1 reemplazando al intermedio 44.3. CL-EM (B):  $t_R = 1,05$  min;  $[M+H]^+$ : 665,0.

45.3. 2-(5-hidroximetil-3-metil-[1,2,4]triazol-1-il)-1-((R)-2-metil-4-[2-trifluorometil-4-(2-trifluorometil-pirimidin-5-il)-tiazol-5-il]-piperazin-1-il)-etanona

30 Este compuesto se preparó usando un procedimiento análogo al del Ejemplo 44 etapa 44.7, intermedio 45.2 al reemplazando intermedio 44.6. CL-EM (E):  $t_R = 1,08$  min;  $[M+H]^+$ : 551,2.

**Ejemplo 46 y Ejemplo 47: 2-(3-Etil-5-metil-[1,2,4]triazol-1-il)-1-((R)-2-metil-4-[2-trifluorometil-4-(2-trifluorometil-pirimidin-5-il)-tiazol-5-il]-piperazin-1-il)-etanona y 2-(5-etil-3-metil-[1,2,4]triazol-1-il)-1-((R)-2-metil-4-[2-trifluorometil-4-(2-trifluorometil-pirimidin-5-il)-tiazol-5-il]-piperazin-1-il)-etanona**

35 Estos compuestos se prepararon usando un procedimiento análogo al del Ejemplo 18 y Ejemplo 19, intermedio 44.5 reemplazando al intermedio 17.9. Se usó una HPLC preparativa quiral (II) para separar los regioisómeros:

Primera fracción de elución (Ejemplo 46): 2-(3-etil-5-metil-[1,2,4]triazol-1-il)-1-((R)-2-metil-4-[2-trifluorometil-4-(2-trifluorometil-pirimidin-5-il)-tiazol-5-il]-piperazin-1-il)-etanona: 33 mg, sólido de color blanco. CL-EM (E):  $t_R = 1,14$  min;  $[M+H]^+$ : 549,3. Señal Roesy vista entra triazol-CH<sub>3</sub> 2,47 ppm y CH<sub>2</sub>CO a 4,96 ppm.

40 Segunda fracción de elución (Ejemplo 47): 2-(5-etil-3-metil-[1,2,4]triazol-1-il)-1-((R)-2-metil-4-[2-trifluorometil-4-(2-trifluorometil-pirimidin-5-il)-tiazol-5-il]-piperazin-1-il)-etanona. 32 mg, sólido de color blanco. CL-EM (E):  $t_R = 1,13$  min;  $[M+H]^+$ : 549,3. Señal Roesy vista entre triazol-CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub> 2,74 ppm y CH<sub>2</sub>CO a 4,94 ppm.

45 **Ejemplo 48: 2-[3-(1-Hidroxi-1-metil-etil)-5-metil-[1,2,4]triazol-1-il]-1-((R)-2-metil-4-[2-trifluorometil-4-(2-trifluorometil-pirimidin-5-il)-tiazol-5-il]-piperazin-1-il)-etanona**

48.1. Éster bencílico del ácido [3-(1-hidroxi-1-metil-etil)-5-metil-[1,2,4]triazol-1-il]-acético

Este compuesto se preparó usando un procedimiento análogo al del Ejemplo 17 etapa 17.2, 2-(5-metil-1H-1,2,4-triazol-1-il)propan-2-ol reemplazando al intermedio 17.1. CL-EM (B):  $t_R = 0,63$  min;  $[M+H]^+$ : 290,3.

48.2. Ácido [3-(1-Hidroxi-1-metil-etil)-5-metil-[1,2,4]triazol-1-il]-acético

50 Este compuesto se preparó usando un procedimiento análogo al del Ejemplo 17 etapa 17.5, intermedio 48.1

reemplazando al intermedio 17.4. CL-EM (B):  $t_R = 0,18$  min;  $[M+H]^+$ : 200,6.

48.3. *2-[3-(1-Hidroxi-1-metil-etil)-5-metil-[1,2,4]triazol-1-il]-1-[(R)-2-metil-4-[2-trifluorometil-4-(2-trifluorometil-pirimidin-5-il)-tiazol-5-il]-piperazin-1-il]-etanona*

5 Este compuesto se preparó usando un procedimiento análogo al del Ejemplo 17 etapa 17.10, intermedio 48.2 reemplazando al intermedio 17.5 e intermedio 44.5 reemplazando intermedio 17.9. CL-EM (E):  $t_R = 1,1$  min;  $[M+H]^+$ : 579,3.

**Ejemplo 49: 2-(3,5-Dimetil-[1,2,4]triazol-1-il)-1-[(R)-2-metil-4-[2-trifluorometil-4-(6-trifluorometil-piridin-3-il)-tiazol-5-il]-piperazin-1-il]-etanona**

10 Este compuesto se preparó usando un procedimiento análogo al del Ejemplo 36, ácido 2-trifluorometilpiridin-5-borónico reemplazando al ácido 2-pirrolidinopirimidin-5-borónico. El compuesto deseado se purificó mediante CL-EM prep. (IV). CL-EM (E):  $t_R = 1,13$  min;  $[M+H]^+$ : 534,3.

**Ejemplo 50: 2-(3,5-Dimetil-[1,2,4]triazol-1-il)-1-[(S)-2-metil-4-[2-trifluorometil-4-(2-trifluorometil-pirimidin-5-il)-tiazol-5-il]-piperazin-1-il]-etanona**

15 50.1. *1-[(S)-4-(4-Bromo-2-trifluorometil-tiazol-5-il)-2-metil-piperazin-1-il]-2-(3,5-dimetil-[1,2,4]triazol-1-il)-etanona*

Este compuesto se preparó usando un procedimiento análogo al del Ejemplo 1 etapa 1.7, intermedio 34.1 reemplazando al intermedio 1.6. CL-EM (B):  $t_R = 0,76$  min;  $[M+H]^+$ : 468,8.

50.2. *2-(3,5-Dimetil-[1,2,4]triazol-1-il)-1-[(S)-2-metil-4-[2-trifluorometil-4-(2-trifluorometil-pirimidin-5-il)-tiazol-5-il]-piperazin-1-il]-etanona*

20 Este compuesto se preparó usando un procedimiento análogo al del Ejemplo 1 etapa 1.8, ácido 2-trifluorometilpirimidin-5-borónico reemplazando al ácido 4-metoxifenil borónico e intermedio 50.1 reemplazando al intermedio 1.7. El compuesto deseado se purificó mediante CL-EM prep. (I). CL-EM (E):  $t_R = 1,1$  min;  $[M+H]^+$ : 535,2

**Ejemplo 51: 2-(3,5-Dimetil-[1,2,4]triazol-1-il)-1-[(R)-2-etil-4-[2-trifluorometil-4-(2-trifluorometil-pirimidin-5-il)-tiazol-5-il]-piperazin-1-il]-etanona**

25 51.1. *Éster terc-butílico del ácido (R)-2-etil-4-(4-metoxicarbonil-2-trifluorometil-tiazol-5-il)-piperazin-1-carboxílico*

Este compuesto se preparó usando un procedimiento análogo al del Ejemplo 1, etapa 1.3, (R)-1-Boc-2-etil-piperazina reemplazando a la (R)-1-N-Boc-2-metilpiperazina. CL-EM (B):  $t_R = 1,0$  min;  $[M+H]^+$ : 424,1.

51.2. *Ácido (R)-5-(4-(terc-butoxicarbonil)-3-etilpiperazin-1-il)-2-(trifluorometil)tiazol-4-carboxílico*

30 Este compuesto se preparó usando un procedimiento análogo al del Ejemplo 17, etapa 17.6, intermedio 51.1 reemplazando al intermedio 1.3. CL-EM (B):  $t_R = 0,91$  min;  $[M+H]^+$ : 410,0.

51.3. *Éster terc-butílico del ácido (R)-4-(4-bromo-2-trifluorometil-tiazol-5-il)-2-etil-piperazin-1-carboxílico*

35 A una suspensión de acetato de litio (35 mg) y NBS (945 mg) en THF (3 ml) se le añadió por goteo durante 10 min una solución de intermedio 51.2 (1,25 g) en THF (5 ml). Después de 30 min a TA, la mezcla de reacción se evaporó hasta su sequedad. Se tomó el residuo en EA y agua, las fases se separaron y la capa ac. se extrajo con EA (1x). Las capas org. combinadas se lavaron con salmuera, secaron sobre  $Na_2SO_4$  y se evaporaron hasta su sequedad para dar 1,25 g en forma de un aceite de color naranja. CL-EM (B):  $t_R = 1,07$  min;  $[M+H]^+$ : 384,9.

51.4. *Éster terc-butílico del ácido (R)-2-etil-4-[2-trifluorometil-4-(2-trifluorometil-pirimidin-5-il)-tiazol-5-il]-piperazin-1-carboxílico*

40 Este compuesto se preparó usando un procedimiento análogo al del Ejemplo 17 etapa 17.8, intermedio 51.3 reemplazando al intermedio 17.7 y ácido 2-trifluorometilpirimidin-5-borónico reemplazando al ácido 2-etoxipirimidin-5-borónico. El producto en bruto se usó después de extracción sin purificación adicional. CL-EM (B):  $t_R = 1,08$  min;  $[M+H]^+$ : 512,1.

45 51.5. *5-[5-[(R)-3-Etil-piperazin-1-il]-2-trifluorometil-tiazol-4-il]-2-trifluorometil-pirimidina; como sal de clorhidrato*

Este compuesto se preparó usando un procedimiento análogo al del Ejemplo 1 etapa 1.4, intermedio 51.4 reemplazando intermedio 1.3. CL-EM (B):  $t_R = 0,73$  min;  $[M+H]^+$ : 412,0.

51.6. *2-(3,5-Dimetil-[1,2,4]triazol-1-il)-1-[(R)-2-etil-4-[2-trifluorometil-4-(2-trifluorometil-pirimidin-5-il)-tiazol-5-il]-piperazin-1-il]-etanona*



5 A una suspensión de ácido (3,5-dimetil-[1,2,4]triazol-1-il)-acético (30,5 mg) e intermedio 51.5 (80 mg) en DCM (2,25 ml) se le añadieron HATU (74,7 mg) y  $\text{NEt}_3$  (62  $\mu\text{l}$ ) y la mezcla de reacción se agitó a TA durante 3 h. La mezcla se diluyó con DCM, lavó con  $\text{NaHSO}_4$  1 M,  $\text{NaHCO}_3$  ac. sat. y salmuera, y las capas ac. se extrajeron con DCM (2x). Las capas org. combinadas se secaron sobre  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  y se concentraron hasta su sequedad. El producto en bruto se purificó mediante CL-EM prep. (VIII) para proporcionar 38 mg en forma de un sólido de color blanco. CL-EM (E):  $t_R = 1,14$  min;  $[\text{M}+\text{H}]^+$ : 549,3.

**Ejemplo 52:** 1-((R)-4-{4-[2-(1,1-difluoro-etil)-pirimidin-5-il]-2-trifluorometil-tiazol-5-il}-2-metil-piperazin-1-il)-2-(3,5-dimetil-[1,2,4]triazol-1-il)-etanona

52.1. 5-Bromo-2-(1,1-difluoro-etil)-pirimidina

10 A una solución de 1-(5-bromopirimidin-2-il)etanona (500 mg) en DCM (5 ml) se le añadió a TA trifluoruro de bis(2-metoxietil)aminoazufre (50 % en tolueno, 3,67 ml) y la mezcla de reacción se calentó hasta 40 °C durante 2 h. La mezcla se dejó que alcanzara TA y se añadió por goteo a una mezcla de NaOH 1 M y hielo con agitación vigorosa. La capa org. se extrajo con DCM (2x). Las capas org. combinadas se lavaron con salmuera, secaron sobre  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  y se concentraron hasta su sequedad. La purificación mediante CC (Biotage, cartucho SNAP de 25 g, disolvente A: Hep; disolvente B: EA; gradiente en %B: 0 para 1CV, 0 a 10 sobre 10CV, 10 para 5CV) dio 284 mg en forma de un líquido de color amarillo brillante. CL-EM (B):  $t_R = 0,7$  min;  $[\text{M}+\text{H}]^+$ : 264,02.

52.2. Ácido (2-(1,1-difluoroetil)pirimidin-5-il)borónico

20 Este compuesto se preparó usando un procedimiento análogo al del Ejemplo 38 etapa 38.2, intermedio 52.1 reemplazando al intermedio 38.1. El producto en bruto se usó sin purificación CL-EM prep. CL-EM (B):  $t_R = 0,47$  min;  $[\text{M}+\text{H}]^+$ : 189,23.

52.3. 1-((R)-4-{4-[2-(1,1-Difluoro-etil)-pirimidin-5-il]-2-trifluorometil-tiazol-5-il}-2-metil-piperazin-1-il)-2-(3,5-dimetil-[1,2,4]triazol-1-il)-etanona

25 Este compuesto se preparó usando un procedimiento análogo al del Ejemplo 36, intermedio 52.2 reemplazando al ácido 2-pirrolidinopirimidin-5-borónico. El compuesto deseado se purificó mediante CL-EM prep. (I) seguido por TLC prep. (DCM/MeOH 97:3). CL-EM (E):  $t_R = 1,03$  min;  $[\text{M}+\text{H}]^+$ : 531,3.

## II. Ensayos biológicos

### A) Ensayo FLIPR:

30 La bioactividad de compuestos se evalúa en un lector de placa de imágenes fluorométrico (FLIPR: Molecular Devices) usando células CHO-K1 manipuladas que expresan la CXCR3A humana (GenBank: AY242128) acoplada a una proteína G (G $\alpha$ 16). Las células son colocadas en placas el día previo al bioensayo en medio F12 suplementado con FBS al 10 % y G418 y antibióticos de higromicina para mantener selección recombinante. En el día del bioensayo, las células se lavan y cargan con colorante durante una hora con Fluo-4-AM (Invitrogen) en Solución de Sal de Hanks Balanceada (Invitrogen), regulada con 20 mM Hepes a pH 7,4 y bicarbonato de sodio (0,015 %), que contiene probenecid 5 mM. Este regulador (amortiguador), pero sin el colorante y conteniendo probenecid a una concentración de 2,5 nM, también se usa para etapas de lavado (amortiguador de lavado); o sin el colorante y probenecid pero complementado con BSA al 0,1 % para etapas de dilución de compuesto (amortiguador de dilución). Las células se lavaron libres de exceso de colorante y se añadió 60 microlitros de amortiguador de lavado. Se realizaron soluciones madre de compuestos de ensayo a una concentración de 10 mM en DMSO, y se diluyeron serialmente en amortiguador de dilución en concentraciones requeridas para curvas de respuesta de dosis de inhibición. Después de un período de incubación de 10 minutos a 37 °C, se transfirieron 10 microlitros de cada dilución de compuesto desde una placa de compuestos a la placa que contiene las células recombinantes en el instrumento FLIPR de acuerdo con las instrucciones del fabricante. Después de las lecturas basales, se añadió 10 microlitros de agonista CXCL10 a una concentración de 20 nM (de Peprotech), nuevamente usando el instrumento FLIPR. Los cambios en fluorescencia son supervisados antes y después del agregado de los compuestos de ensayo. Los valores pico de emisión por encima del nivel de base después de la adición de CXCL10 se exportan después de la sustracción de línea de base. Se usó el programa XLfit para adecuar los datos a un sitio único de curva de respuesta de dosis y para calcular los valores  $\text{Cl}_{50}$ . Los valores  $\text{Cl}_{50}$  calculados pueden fluctuar en base al rendimiento de ensayo diario. Las fluctuaciones de este tipo son conocidas por los expertos en la materia. En el caso donde valores  $\text{Cl}_{50}$  se han determinado varias veces para el mismo compuesto, se dan valores promedio. Los datos se muestran en la Tabla 1.

Tabla 1

Ejemplo n.º	FLIPR: CI <sub>50</sub> (nM)	Ejemplo n.º	FLIPR: CI <sub>50</sub> (nM)
1	111	27	3,5
2	16	28	2,8
3	9,8	29	4,5
4	12	30	22
5	24	31	10
6	64	32	27
7	9,3	33	2,9
8	28	34	5,7
9	36	35	4,6
10	20	36	1,6
11	45	37	4,8
12	25	38	2,3
13	76	39	31
14	31	40	22
15	9,2	41	5,6
16	14	42	91
17	20	43	14
18	3,1	44	5,1
19	8,5	45	15
20	5,7	46	1,6
21	4,7	47	3,5
22	2,9	48	4,7
23	24	49	3,6
24	2,7	50	2,6
25	6,8	51	0,6
26	41	52	4,5

B) Ensayo hERG Q-Patch:

- 5 Se evalúan los compuestos para determinar bloqueo del canal K hERG usando células CHO establemente expresando el gen hERG (número de acceso U04270, bSys, Witterswil, Suiza) y la plataforma robótica QPatch (Sophion, Ballerup, Dinamarca) en modo de célula única a temperatura ambiente. Las células crecen en matraces de cultivo a 37 °C en CO<sub>2</sub> al 5 %, en medio de cultivo (Mezcla Nutriente Ham's F-12, Invitrogen 21765-029) complementada con 9 % (v/v) suero de cría de ganado fetal, 0,9 % Penicilina/Estreptomicina (10.000 U/ml, Invitrogen 15140148), 100 µg/ml Higromicina B (Invitrogen 10687010). Cuando las células están confluentes ~80 %
- 10 (cada 2-3 días), son ya sea separadas para cultivo adicional o se usan para electrofisiología. Para cultivo adicional, las células son desprendidas con 0,25 % solución Tripsina EDTA (Invitrogen 25200-056) y una fracción de las células (10-30 %) se vuelve a sembrar en medio de cultivo. Para electrofisiología, en el día experimental, las células se desprenden desprendidas con una solución al 0,25 % de Tripsina EDTA y todas las células se suspenden en

## ES 2 671 323 T3

medio de suspensión (293 SFM II, Invitrogen 11686–029) complementadas con 20 mM HEPES y 0,04 mg/ml inhibidor de Tripsina. Las células se mantienen en medio de suspensión a 32–35 °C en el robot QPatch hasta su uso, en cuyo momento se transfieren alícuotas a la solución extracelular (en mM: NaCl 150; KCl 4; CaCl<sub>2</sub> 1,2; MgCl<sub>2</sub> 1; HEPES 10; pH 7,4 con NaOH) que contiene 0,3 %v/v DMSO y se aplican a las placas de ensayo. Corrientes K<sup>+</sup> se miden con la técnica de fijación del voltaje (patch–voltage–clamp) en la configuración de célula completa con la solución interna (en mM: KCl, 140; NaCl, 10; MgCl<sub>2</sub>, 1; HEPES, 10; EGTA, 5; pH = 7,2 con KOH). Las corrientes son sometidas a filtración de etapa bajo usando el filtro interno Bessel del robot QPatch con un corte de frecuencia de 2 kHz y son digitalizadas a 10 kHz. Las corrientes de cola K<sup>+</sup> se producen desde un voltaje sostenido de –80 mV mediante una despolarización de 500–ms hasta +20 mV seguido por una repolarización de 500–ms hasta –40 mV; las amplitudes de corriente de cola se miden al final de la repolarización hasta –40 mV. El patrón de pulso se repite cada 10 seg durante el experimento, la corriente K<sup>+</sup> de línea de base se mide después de 3 min en solución extracelular, el compuesto que contiene solución de ensayo se aplica luego, y corriente K<sup>+</sup> en presencia de compuesto se mide 3 minutos después de la aplicación a las células. La solución de ensayo respectiva se prepara mediante (1) disolver el compuesto de ensayo en DMSO puro, (2) diluir esta solución DMSO en solución extracelular, y (3) agregar DMSO adicional, tal que la solución de ensayo final tiene una concentración de tanto 300 nM como 3000 nM del compuesto de ensayo y contiene 0,3 %v/v DMSO. Los efectos del compuesto son cuantificados como % bloqueo dividiendo la corriente en presencia de compuesto por la corriente de línea de base; dos o tres experimentos se realizan para cada compuesto y el valor final representa el promedio de los resultados de cada experimento.

Ejemplo n.º	concentración [nM]	% bloqueo	concentración [nM]	% bloqueo
1	300	4	3000	13
2	300	7	3000	38
3	300	19	3000	60
4	300	25	3000	54
5	300	nd	3000	nd
6	300	11	3000	51
7	300	34	3000	88
8	300	22	3000	61
9	300	12	3000	44
10	300	7	3000	20
11	300	10	3000	19
12	300	6	3000	27
13	300	9	3000	39
14	300	5	3000	14
15	300	1	3000	13
16	300	4	3000	14
17	300	13	3000	26
18	300	3	3000	13
19	300	4	3000	12
20	300	9	3000	20
21	300	1	3000	12
22	300	1	3000	7

ES 2 671 323 T3

(continuación)

<b>Ejemplo n.º</b>	<b>concentración [nM]</b>	<b>% bloqueo</b>	<b>concentración [nM]</b>	<b>% bloqueo</b>
<b>23</b>	300	-1	3000	-2
<b>24</b>	300	6	3000	18
<b>25</b>	300	-1	3000	1
<b>26</b>	300	-1	3000	-8
<b>27</b>	300	2	3000	6
<b>28</b>	300	0	3000	6
<b>29</b>	300	-2	3000	0
<b>30</b>	300	1	3000	6
<b>31</b>	300	6	3000	14
<b>32</b>	300	-6	3000	-5
<b>33</b>	300	4	3000	17
<b>34</b>	300	3	3000	4
<b>35</b>	300	2	3000	4
<b>36</b>	300	7	3000	15
<b>37</b>	300	2	3000	4
<b>38</b>	300	5	3000	11
<b>39</b>	300	3	3000	15
<b>40</b>	300	1	3000	25
<b>41</b>	300	nd	3000	nd
<b>42</b>	300	-3	3000	0
<b>43</b>	300	4	3000	8
<b>44</b>	300	-3	3000	-6
<b>45</b>	300	0	3000	1
<b>46</b>	300	13	3000	29
<b>47</b>	300	5	3000	18
<b>48</b>	300	1	3000	2
<b>49</b>	300	nd	3000	nd
<b>50</b>	300	6	3000	15
<b>51</b>	300	6	3000	18
<b>52</b>	300	2	3000	6
nd: no determinado				

C) Ensayo de Microsoma de Hígado Humano:

- Se realizó la incubación con microsomas de hígado humano para evaluar estabilidad metabólica a una única concentración de compuesto de 1 µM. Una alícuota de 1 µl de las soluciones madre de compuestos en DMSO se añadieron a 899 µl de 100 mM amortiguador de fosfato (pH 7,4) que contiene los microsomas de hígado a una concentración de 0,5 mg/ml y la mezcla se incubó a 37 °C en una termomezcladora Eppendorf a 450 rpm. La reacción se inició mediante el agregado de 100 µl de NADPH-sistema de regeneración que contiene la glucosa-6-fosfato deshidrogenasa y a los puntos de tiempo pre-definidos, 0, 1,5, 2,5, 5, 10, y 15 min, 100 µl de la incubación se transfirió en 100 µl de metanol frío como hielo para detener la reacción. Las muestras fueron centrifugadas a 3220 g durante 20 min a 4 °C y los sobrenadantes fueron sometidos a análisis LC/EM-EM. Cálculo de depuración intrínseca  $CL_{int}$ :
- Logaritmo natural de cantidad restante de compuesto se trazó como función de tiempo y la inclinación de la línea determinada.
- Constante de índice de eliminación (k) = - inclinación
- Vida media ( $t_{1/2}$ ) = 0,693/k
- V = volumen de incubación /cantidad de proteína
- Depuración intrínseca ( $CL_{int}$ ) = V x 0,693/ $t_{1/2}$

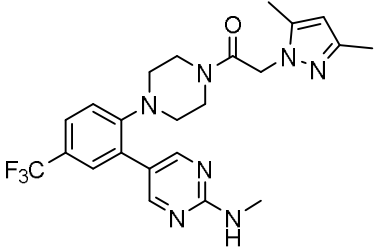
Ejemplo n.º	$CL_{int}$
7	7
15	66
18	60
20	8
22	78
24	0
27	13
33	7
36	338
38	51
45	14
49	4
50	11
51	1
52	0

D) Determinación de parámetros farmacocinéticos:

- Se obtuvieron ratas Wistar macho (RccHan:WIST) de Harlan (Venray, Países Bajos) y usaron para experimentos farmacocinéticos después de un período de aclimatación de por lo menos 7 días. El peso corporal de las ratas fue de aproximadamente 250 g al día del experimento. Dos días previos a las dosis, se anestesiaron las ratas para cirugía vía inhalación de isoflurano (4-5 % para inducción y 1,5-3 % para mantenimiento) en oxígeno. Se suministró dosis de buprenorfina como analgésico a 0,03 mg/kg sc media hora antes de la cirugía. Bajo condiciones asépticas, se implantaron catéteres dentro de la vena yugular para dosificar y arteria carótida para permitir la toma de múltiples muestras seriales. Los animales previstos para dosis oral no experimentaron cirugía, pero se tomaron muestras de sangre de forma sublingual bajo anestesia leve con isoflurano. Se administraron los compuestos intravenosamente mediante una infusión de 5-minutos a dosis de 0,5 o 1 mg/kg de peso corporal formuladas como soluciones en agua preparadas mediante el ajuste de pH o como un vehículo de micelas mezclado acuoso en base a fosfolípidos y ácidos biliares (micelas mezcladas). La administración oral a dosis de 2 o 10 mg/kg se realizó mediante alimentación por sonda. Las formulaciones orales eran soluciones en agua preparadas mediante ajustes de pH o dispersiones preparadas mediante el agregado de una solución madre de DMSO de los compuestos a metilcelulosa (0,5 % p/v)

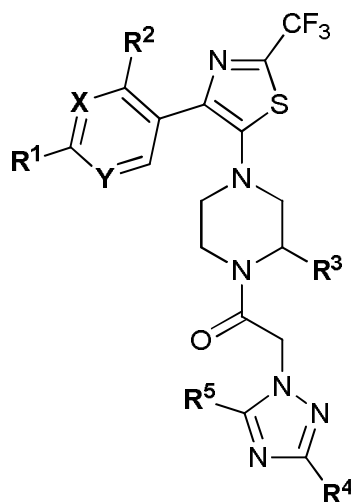


(continuación)

Compuesto	Dosis oral [mg/kg]	Formulación	AUC [ng*h]/ml
<p data-bbox="229 405 703 517">compuesto de referencia 3: 2-(3,5-dimetil-pirazol-1-il)-1-{4-[2-(2-metilamino-pirimidin-5-il)-4-trifluorometil-fenil]-piperazin-1-il}-etanon</p> 	2	Solución en agua purificada, modificación de pH para solubilización, pH 3,03	271

## REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de Fórmula (I)



Fórmula (I)

5 en la que

**X** representa N o CH;

**Y** representa N o CR<sup>6</sup>;

10 **R<sup>1</sup>** representa alquilo (C<sub>1-4</sub>); cicloalquilo (C<sub>3-6</sub>); alcoxi (C<sub>1-4</sub>); cicloalcoxi (C<sub>3-6</sub>); fluoroalquilo (C<sub>1-3</sub>); fluoroalcoxi (C<sub>1-3</sub>); halógeno; ciano; alcoxi (C<sub>1-2</sub>) – alcoxi (C<sub>2-3</sub>); alquilo (C<sub>1-3</sub>) que está mono-sustituido con –NR<sup>7</sup>R<sup>8</sup>; alcoxi (C<sub>2-3</sub>) que está mono-sustituido con –NR<sup>7</sup>R<sup>8</sup>; heterociclilo, en el que el heterociclilo es un anillo saturado mono-cíclico de 4 a 6 miembros que contiene uno o dos heteroátomos independientemente seleccionados entre nitrógeno y oxígeno y en el que dicho heterociclilo no está sustituido o mono-sustituido con alquilo (C<sub>1-2</sub>); o heterocicliloxi, en el que el heterociclilo es un anillo saturado mono-cíclico de 4 a 6 miembros que contiene un átomo de oxígeno;

15 **R<sup>2</sup>** representa hidrógeno, alcoxi (C<sub>1-4</sub>) o flúor;

**R<sup>3</sup>** representa hidrógeno o metilo;

**R<sup>4</sup>** representa alquilo (C<sub>1-4</sub>), o alquilo (C<sub>1-2</sub>) que está mono-sustituido con –NR<sup>7</sup>R<sup>8</sup>;

**R<sup>5</sup>** representa alquilo (C<sub>1-4</sub>);

20 **R<sup>6</sup>** representa hidrógeno, alquilo (C<sub>1-4</sub>) o flúor; o **R<sup>1</sup>** y **R<sup>6</sup>** forman, junto con los átomos de carbono a los cuales están unidos, un anillo heterocíclico de 5 o 6 miembros, en el que el resto necesario para completar dicho anillo heterocíclico se selecciona entre –OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>–\*, –OCH<sub>2</sub>O–\*, –OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>–\* y –OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>O–\*, en el que los asteriscos indican el enlace que está ligado al átomo de carbono que lleva **R<sup>6</sup>**;

**R<sup>7</sup>** representa alquilo (C<sub>1-2</sub>); y

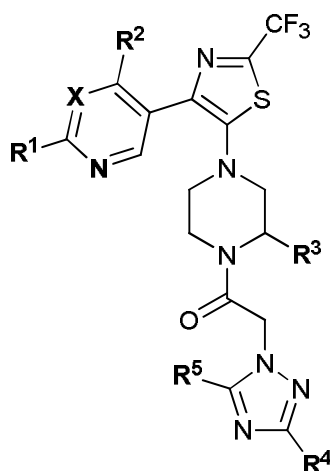
**R<sup>8</sup>** representa alquilo (C<sub>1-2</sub>);

25 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

2. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en el que **R<sup>1</sup>** representa etilo; *n*-propilo; ciclopropilo; etoxi; *iso*-propoxi; ciclobutiloxi; trifluorometilo; trifluorometoxi; o 2,2,2-trifluoroetoxi; o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

3. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, que también es un compuesto de Fórmula (II)

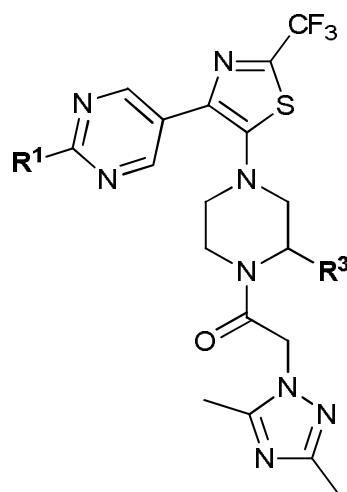




Fórmula (II)

en la que

- 5 X representa N o CH;  
**R<sup>1</sup>** representa alquilo (C<sub>1-4</sub>); cicloalquilo (C<sub>3-6</sub>); alcoxi (C<sub>1-4</sub>); cicloalcoxi (C<sub>3-6</sub>); fluoroalquilo (C<sub>1-3</sub>); fluoroalcoxi (C<sub>1-3</sub>); alcoxi (C<sub>1-2</sub>) – alcoxi (C<sub>2-3</sub>); alquilo (C<sub>1-3</sub>) que está mono-sustituido con –NR<sup>7</sup>R<sup>8</sup>; alcoxi (C<sub>2-3</sub>) que está mono-sustituido con –NR<sup>7</sup>R<sup>8</sup>; heterociclilo, en el que el heterociclilo es un anillo saturado mono-cíclico de 4 a 6 miembros que contiene uno o dos heteroátomos independientemente seleccionados entre nitrógeno y oxígeno y en el que dicho heterociclilo no está sustituido o mono-sustituido con alquilo (C<sub>1-2</sub>); o heterocicliloxi, en el que el heterociclilo es un anillo saturado mono-cíclico de 4 a 6 miembros que contiene un átomo de oxígeno;
- 10 **R<sup>2</sup>** representa hidrógeno o alcoxi (C<sub>1-4</sub>);  
**R<sup>3</sup>** representa hidrógeno o metilo;  
**R<sup>4</sup>** representa alquilo (C<sub>1-4</sub>), o alquilo (C<sub>1-2</sub>) que está mono-sustituido con –NR<sup>7</sup>R<sup>8</sup>;
- 15 **R<sup>5</sup>** representa alquilo (C<sub>1-4</sub>);  
**R<sup>7</sup>** representa alquilo (C<sub>1-2</sub>); y  
**R<sup>8</sup>** representa alquilo (C<sub>1-2</sub>);  
o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.
4. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 3, en el que
- 20 **X** representa N o CH;  
**R<sup>1</sup>** representa alquilo (C<sub>1-4</sub>); cicloalquilo (C<sub>3-6</sub>); alcoxi (C<sub>1-4</sub>); cicloalcoxi (C<sub>3-6</sub>); fluoroalquilo (C<sub>1-2</sub>); o fluoroalcoxi (C<sub>1-2</sub>);  
**R<sup>2</sup>** representa hidrógeno o etoxi;  
**R<sup>3</sup>** representa hidrógeno o metilo;  
**R<sup>4</sup>** representa metilo o etilo; y
- 25 **R<sup>5</sup>** representa metilo o etilo;  
o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.
5. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 3 o 4, en el que  
**X** representa N;  
o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.
- 30 6. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, que también es un compuesto de Fórmula (III)



Fórmula (III)

en la que

**R<sup>1</sup>** representa alquilo (C<sub>1-4</sub>); cicloalquilo (C<sub>3-6</sub>); alcoxi (C<sub>1-4</sub>); cicloalcoxi (C<sub>3-6</sub>); fluoroalquilo (C<sub>1-2</sub>); o fluoroalcoxi (C<sub>1-2</sub>); y

**R<sup>3</sup>** representa hidrógeno o metilo;  
o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

7. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 6, en el que

**R<sup>1</sup>** representa etilo; *n*-propilo; ciclopropilo; etoxi; *iso*-propoxi; ciclobutiloxi; trifluorometilo; o 2,2,2-trifluoroetoxi;  
o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

8. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 6, en el que

**R<sup>1</sup>** representa alcoxi (C<sub>1-4</sub>); o fluoroalquilo (C<sub>1-2</sub>);  
o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

9. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 6 a 8, en el que

**R<sup>3</sup>** representa metilo;  
o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

10. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 seleccionado entre el grupo que consiste en:

2-(3,5-Dimetil-[1,2,4]triazol-1-il)-1-((R)-4-[4-(4-metoxi-fenil)-2-trifluorometil-tiazol-5-il]-2-metil-piperazin-1-il)-  
etanona;

2-(3,5-Dimetil-[1,2,4]triazol-1-il)-1-((R)-4-[4-(4-isopropoxi-fenil)-2-trifluorometil-tiazol-5-il]-2-metil-piperazin-1-il)-  
etanona;

2-(3,5-Dimetil-[1,2,4]triazol-1-il)-1-((R)-2-metil-4-[4-(4-trifluorometoxi-fenil)-2-trifluorometil-tiazol-5-il]-piperazin-1-  
il)-etanona;

2-(3,5-Dimetil-[1,2,4]triazol-1-il)-1-((R)-2-metil-4-[4-(2,2,2-trifluoro-etoxi)-fenil]-2-trifluorometil-tiazol-5-il)-  
piperazin-1-il)-etanona;

4-(5-((R)-4-[2-(3,5-Dimetil-[1,2,4]triazol-1-il)-acetil]-3-metil-piperazin-1-il)-2-trifluorometil-tiazol-4-il)-benzonitrilo;

2-(3,5-Dimetil-[1,2,4]triazol-1-il)-1-((R)-4-[4-(4-fluoro-fenil)-2-trifluorometil-tiazol-5-il]-2-metil-piperazin-1-il)-  
etanona;

1-((R)-4-[4-(4-Cloro-fenil)-2-trifluorometil-tiazol-5-il]-2-metil-piperazin-1-il)-2-(3,5-dimetil-[1,2,4]triazol-1-il)-etanona;

2-(3,5-Dimetil-[1,2,4]triazol-1-il)-1-((R)-2-metil-4-(4-*p*-tolil-2-trifluorometil-tiazol-5-il)-piperazin-1-il)-etanona;

2-(3,5-Dimetil-[1,2,4]triazol-1-il)-1-((R)-4-[4-(4-etil-fenil)-2-trifluorometil-tiazol-5-il]-2-metil-piperazin-1-il)-etanona;

2-(3,5-Dimetil-[1,2,4]triazol-1-il)-1-((R)-4-[4-(3-fluoro-4-metoxi-fenil)-2-trifluorometil-tiazol-5-il]-2-metil-piperazin-1-  
il)-etanona;

2-(3,5-Dimetil-[1,2,4]triazol-1-il)-1-((R)-4-[4-(2-fluoro-4-metoxi-fenil)-2-trifluorometil-tiazol-5-il]-2-metil-piperazin-1-  
il)-etanona;

2-(3,5-Dimetil-[1,2,4]triazol-1-il)-1-((R)-4-[4-(4-metoxi-3-metil-fenil)-2-trifluorometil-tiazol-5-il]-2-metil-piperazin-1-  
il)-etanona;

1-((R)-4-(4-Benzo[1,3]dioxol-5-il-2-trifluorometil-tiazol-5-il)-2-metil-piperazin-1-il)-2-(3,5-dimetil-[1,2,4]triazol-1-il)-  
etanona;

1-((R)-4-[4-(2,3-Dihidro-benzo[1,4]dioxin-6-il)-2-trifluorometil-tiazol-5-il]-2-metil-piperazin-1-il)-2-(3,5-dimetil-  
[1,2,4]triazol-1-il)-etanona;

2-(3,5-Dimetil-[1,2,4]triazol-1-il)-1-((R)-4-[4-(6-etoxi-piridin-3-il)-2-trifluorometil-tiazol-5-il]-2-metil-piperazin-1-il)-  
etanona;

- 2-(3,5-Dimetil-[1,2,4]triazol-1-il)-1-((R)-4-[4-(6-metoxi-piridin-3-il)-2-trifluorometil-tiazol-5-il]-2-metil-piperazin-1-il)-etanona;  
 2-(3-Dimetilaminometil-5-metil-[1,2,4]triazol-1-il)-1-((R)-4-[4-(2-etoxi-pirimidin-5-il)-2-trifluorometil-tiazol-5-il]-2-metil-piperazin-1-il)-etanona;  
 5 1-((R)-4-[4-(2-Etoxi-pirimidin-5-il)-2-trifluorometil-tiazol-5-il]-2-metil-piperazin-1-il)-2-(3-etil-5-metil-[1,2,4]triazol-1-il)-etanona;  
 1-((R)-4-[4-(2-Etoxi-pirimidin-5-il)-2-trifluorometil-tiazol-5-il]-2-metil-piperazin-1-il)-2-(5-etil-3-metil-[1,2,4]triazol-1-il)-etanona;  
 10 2-(3,5-Dimetil-[1,2,4]triazol-1-il)-1-((R)-4-[4-(2-etoxi-pirimidin-5-il)-2-trifluorometil-tiazol-5-il]-2-metil-piperazin-1-il)-etanona;  
 1-((R)-4-(4-Croman-6-il-2-trifluorometil-tiazol-5-il)-2-metil-piperazin-1-il)-2-(3,5-dimetil-[1,2,4]triazol-1-il)-etanona;  
 2-(3,5-Dimetil-[1,2,4]triazol-1-il)-1-((R)-2-metil-4-[4-(2-propil-pirimidin-5-il)-2-trifluorometil-tiazol-5-il]-piperazin-1-il)-etanona;  
 15 2-(3,5-Dimetil-[1,2,4]triazol-1-il)-1-((R)-2-metil-4-[4-(2-metil-pirimidin-5-il)-2-trifluorometil-tiazol-5-il]-piperazin-1-il)-etanona;  
 2-(3,5-Dimetil-[1,2,4]triazol-1-il)-1-((R)-2-metil-4-[2-trifluorometil-4-(2-trifluorometil-pirimidin-5-il)-tiazol-5-il]-piperazin-1-il)-etanona;  
 2-(3,5-Dimetil-[1,2,4]triazol-1-il)-((R)-4-[4-[2-(2-metoxi-etoxi)-pirimidin-5-il]-2-trifluorometil-tiazol-5-il]-2-metil-piperazin-1-il)-etanona;  
 20 1-((R)-4-[4-[2-(2-Dimetilamino-etoxi)-pirimidin-5-il]-2-trifluorometil-tiazol-5-il]-2-metil-piperazin-1-il)-2-(3,5-dimetil-[1,2,4]triazol-1-il)-etanona;  
 2-(3,5-Dimetil-[1,2,4]triazol-1-il)-1-((R)-4-[4-(2-isopropoxi-pirimidin-5-il)-2-trifluorometil-tiazol-5-il]-2-metil-piperazin-1-il)-etanona;  
 2-(3,5-Dimetil-[1,2,4]triazol-1-il)-1-((R)-2-metil-4-[4-[2-(2,2,2-trifluoro-etoxi)-pirimidin-5-il]-2-trifluorometil-tiazol-5-il]-piperazin-1-il)-etanona;  
 25 1-((R)-4-[4-(2,4-Dietoxi-pirimidin-5-il)-2-trifluorometil-tiazol-5-il]-2-metil-piperazin-1-il)-2-(3,5-dimetil-[1,2,4]triazol-1-il)-etanona;  
 2-(3,5-Dimetil-[1,2,4]triazol-1-il)-1-((R)-2-metil-4-[4-[2-(oxetan-3-iloxi)-pirimidin-5-il]-2-trifluorometil-tiazol-5-il]-piperazin-1-il)-etanona;  
 30 2-(3,5-Dimetil-[1,2,4]triazol-1-il)-1-((R)-4-[4-(4-etoxi-fenil)-2-trifluorometil-tiazol-5-il]-2-metil-piperazin-1-il)-etanona;  
 2-(3,5-Dimetil-[1,2,4]triazol-1-il)-1-((R)-4-[4-(2-metoxi-pirimidin-5-il)-2-trifluorometil-tiazol-5-il]-2-metil-piperazin-1-il)-etanona;  
 1-((R)-4-[4-(2-Ciclopropil-pirimidin-5-il)-2-trifluorometil-tiazol-5-il]-2-metil-piperazin-1-il)-2-(3,5-dimetil-[1,2,4]triazol-1-il)-etanona;  
 35 2-(3,5-Dimetil-[1,2,4]triazol-1-il)-1-((S)-4-[4-(2-etoxi-pirimidin-5-il)-2-trifluorometil-tiazol-5-il]-2-metil-piperazin-1-il)-etanona;  
 2-(3,5-Dimetil-[1,2,4]triazol-1-il)-1-4-[4-(2-etoxi-pirimidin-5-il)-2-trifluorometil-tiazol-5-il]-piperazin-1-il)-etanona;  
 2-(3,5-Dimetil-[1,2,4]triazol-1-il)-1-((R)-2-metil-4-[4-(2-pirrolidin-1-il-pirimidin-5-il)-2-trifluorometil-tiazol-5-il]-piperazin-1-il)-etanona;  
 40 2-(3,5-Dimetil-[1,2,4]triazol-1-il)-1-((R)-2-metil-4-[4-[2-(4-metil-piperazin-1-il)-pirimidin-5-il]-2-trifluorometil-tiazol-5-il]-piperazin-1-il)-etanona;  
 1-((R)-4-[4-(2-Ciclobutoxi-pirimidin-5-il)-2-trifluorometil-tiazol-5-il]-2-metil-piperazin-1-il)-2-(3,5-dimetil-[1,2,4]triazol-1-il)-etanona;  
 1-((R)-4-[4-(3,4-Dihidro-2H-pirano[2,3-b]piridin-6-il)-2-trifluorometil-tiazol-5-il]-2-metil-piperazin-1-il)-2-(3,5-dimetil-[1,2,4]triazol-1-il)-etanona;  
 45 1-((R)-4-[4-(2,3-Dihidro-benzofuran-5-il)-2-trifluorometil-tiazol-5-il]-2-metil-piperazin-1-il)-2-(3,5-dimetil-[1,2,4]triazol-1-il)-etanona;  
 2-(3,5-Dimetil-[1,2,4]triazol-1-il)-1-((R)-4-[4-(2-etoxi-pirimidin-5-il)-2-trifluorometil-tiazol-5-il]-2-metil-piperazin-1-il)-2,2-dideuterio-etanona;  
 50 1-((R)-4-[4-[2-(2-Dimetilamino-etil)-pirimidin-5-il]-2-trifluorometil-tiazol-5-il]-2-metil-piperazin-1-il)-2-(3,5-dimetil-[1,2,4]triazol-1-il)-etanona; y  
 2-(3,5-Dimetil-[1,2,4]triazol-1-il)-1-((R)-4-[4-(2-etil-pirimidin-5-il)-2-trifluorometil-tiazol-5-il]-2-metil-piperazin-1-il)-etanona;  
 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.
- 55 11. Una composición farmacéutica que comprende, como principio activo, un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y por lo menos un excipiente terapéuticamente inerte.
12. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para usar como un medicamento.
- 60 13. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para usar en la prevención o tratamiento de una enfermedad seleccionada entre el grupo que consiste en trastornos autoinmunes, enfermedades inflamatorias, enfermedades infecciosas, rechazo de trasplante, fibrosis, trastornos neurodegenerativos y cáncer.