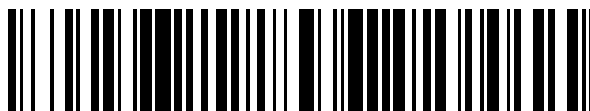


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 709 985**

51 Int. Cl.:

C07D 417/14 (2006.01)

A61K 31/427 (2006.01)

A61P 37/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **14.01.2016 PCT/EP2016/050645**

87 Fecha y número de publicación internacional: **21.07.2016 WO16113344**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **14.01.2016 E 16700484 (5)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **14.11.2018 EP 3245203**

54 Título: **Derivados de hidroxialquil-piperazina como moduladores del receptor CXCR3**

30 Prioridad:

15.01.2015 WO PCT/EP2015/050696

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

22.04.2019

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 2 709 985 T3

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

DESCRIPCIÓN

Derivados de hidroxialquil-piperazina como moduladores del receptor CXCR3

La presente invención se refiere a nuevos derivados de hidroxialquil-piperazina de Fórmula (I), y a su uso como productos farmacéuticos. La invención también se refiere a aspectos relacionados que incluyen procedimientos para la preparación de los compuestos, a composiciones farmacéuticas que contienen uno o varios compuestos de Fórmula (I), y especialmente a su uso como moduladores del receptor CXCR3.

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

El receptor de quimiocina CXCR3 es un receptor acoplado a la proteína G que se une a las quimiocinas inflamatorias CXCL9 (inicialmente denominada MIG, monocina inducida por interferón- γ [INF- γ]), CXCL10 (IP-10, proteína inducible por INF- γ 10), y CXCL11 (I-TAC, quimioatrayente α de linfocito T inducible por INF- γ). CXCR3 se expresa principalmente en linfocitos T auxiliares de tipo 1 (Th1) activados, pero también se presenta en los linfocitos citotóxicos naturales, los macrófagos, las células dendríticas y un subconjunto de linfocitos B. Los tres ligandos de CXCR3 se expresan principalmente en condiciones de inflamación, la expresión en tejido sano es muy baja. Las células que pueden expresar ligandos de CXCR3, por ejemplo, después de la exposición a citocinas inflamatorias tales como interferón- γ o TNF- α , incluyen diversas células estromales tales como células endoteliales, fibroblastos, células epiteliales, queratinocitos, pero también incluyen células hematopoyéticas tales como macrófagos y monocitos. La interacción de CXCR3 y sus ligandos (en lo sucesivo en el presente documento denominados el eje CXCR3) interviene está implicada en la conducción de las células que llevan receptores a ubicaciones específicas en el organismo, particularmente a sitios de inflamación, lesiones inmunitarias y disfunción inmunitaria, y también se asocia al daño en tejidos, la inducción de apoptosis, el crecimiento celular y la angioestasia. CXCR3 y sus ligandos se regulan positivamente y se expresan altamente en diversas situaciones patológicas que incluyen trastornos autoinmunitarios, inflamación, infección, rechazo de trasplante, fibrosis, neurodegeneración y cáncer.

Una función del eje CXCR3 en trastornos autoinmunitarios se corrobora por varias observaciones preclínicas y clínicas. Los trastornos autoinmunitarios en los cuales los análisis histológicos de las lesiones inflamatorias o los niveles séricos de los pacientes revelaron niveles elevados de ligandos de CXCR3 o un aumento en el número de células CXCR3 positivas incluyen artritis reumatoide (AR), lupus eritematoso sistémico (LES), nefritis lúpica, esclerosis múltiple (EM), enfermedad inflamatoria intestinal (EII; que comprende enfermedad de Crohn y colitis ulcerosa) y diabetes mellitus de tipo I (Groom, J. R. y Luster, A. D. *Immunol Cell Biol* 2011, 89, 207; Groom, J. R. y Luster, A. D. *Exp Cell Res* 2011, 317, 620; Lacotte, S., Brun, S., Muller, S. y Dumortier, H. *Ann N Y Acad Sci* 2009, 1173, 310). Como la expresión de los ligandos de CXCR3 es muy baja en tejido sano, la evidencia correlativa citada anteriormente sugiere firmemente una función para CXCR3 en las enfermedades autoinmunitarias del ser humano.

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

Las enfermedades inflamatorias que se asocian a una expresión elevada del eje CXCR3 incluyen la enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC), el asma, la sarcoidosis, la aterosclerosis y la miocarditis (Groom, J. R. y Luster, A. D. *Immunol Cell Biol* 2011, 89, 207; Groom, J. R. y Luster, A. D. *Exp Cell Res* 2011, 317, 620).

Un estudio ha demostrado que las células positivas para CXCR3 aumentan en los pulmones de las personas fumadoras que tienen EPOC, en comparación con sujetos sanos, y había inmunorreactividad para el ligando CXCL10 de CXCR3 presente en el epitelio bronquial de las personas fumadoras que tienen EPOC, pero no en el epitelio bronquial de los sujetos de 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 implicado en el reclutamiento de células inmunitarias que tiene lugar en las vías aéreas periféricas de las personas fumadoras que tienen EPOC. De acuerdo con estas observaciones, un estudio preclínico de EPOC reveló una atenuación de la inflamación pulmonar aguda

inducida por el humo de cigarrillo en ratones deficientes en CXCR3 (Nie, L. y col. *Respir Res* 2008, 9, 82).

En una investigación sobre aterosclerosis, se encontró expresión de CXCR3 en todos los linfocitos T dentro de las lesiones ateroscleróticas en seres humanos. Se encontraron todos los ligandos CXCL9, CXCL10 y CXCL11 de CXCR3 en células del endotelio y del músculo liso asociadas a esas lesiones, lo que sugiere que están implicados en el reclutamiento y la retención de las células positivas para CXCR3, en particular los linfocitos T activados, observados dentro de lesiones de la pared vascular durante la aterogénesis (Mach, F. y col. *J Clin Invest* 1999, 104, 1041).

Los estudios preclínicos respaldan adicionalmente una función de CXCR3 en el desarrollo de la aterosclerosis. La delección genética de CXCR3 en ratones carentes de ApoE da como resultado una reducción significativa del desarrollo de las lesiones ateroscleróticas dentro de las aortas abdominales (Veillard, N. R. y col. *Circulation* 2005, 112, 870).

También se ha sugerido un papel fundamental del eje CXCR3 en la toxicidad relacionada con las reacciones de rechazo después de trasplantes de órgano y trasplantes de médula ósea (Groom, J. R. y Luster, A. D. *Exp Cell Res* 2011, 317, 620). En la preclínica, los ratones deficientes en CXCR3 muestran una fuerte resistencia al rechazo de aloinjerto (Hancock, W. W. y col. *J Exp Med* 2000, 192, 1515). Las concentraciones plasmáticas de los ligandos de CXCR3 también se correlacionan con diversas patologías hepáticas, que incluyen cirrosis y fibrosis hepática en seres humanos (Tacke, F. y col. *Liver Int* 2011, 31, 840).

En el campo de la oncología, se ha propuesto el bloqueo del eje CXCR3 para ayudar a limitar la propagación metastásica de las células cancerosas. Por ejemplo, la administración del antagonista del receptor CXCR3 de molécula pequeña AMG487 podría limitar la metástasis de las células tumorales a los pulmones (Pradelli, E. y col. *Int J Cancer* 2009, 125, 2586). Trentin y colaboradores (Trentin, L. y col. *J Clin Invest* 1999, 104, 115) publicaron evidencia funcional de un papel de CXCR3 en la regulación de la leucemia linfocítica crónica (LLC) de células B.

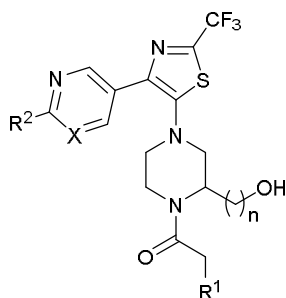
En el sistema nervioso central, el bloqueo del eje CXCR3 puede tener efectos beneficiosos y prevenir la neurodegeneración. Se ha demostrada un aumento de la expresión de CXCL10 en el SNC en la isquemia, la enfermedad de Alzheimer, la esclerosis múltiple (EM) y la encefalitis por virus de la inmunodeficiencia humana (VIH). Por ejemplo, los experimentos *ex vivo* han demostrado que en tejido derivado de ratones deficientes en CXCR3 o en CXCL10, la muerte de las células neuronales disminuyó después del tratamiento con NMDA neurotóxico cuando se compara con tejido derivado de ratones naturales (van Weering, H. R. y col. *Hippocampus* 2011, 21, 220). En un estudio que buscaba identificar moléculas similares a fármacos que proveyeran neuroprotección contra la neurodegeneración inducida por fragmentos de HTT en un modelo de enfermedad de Huntington, se identificaron dos antagonistas del receptor CXCR3 (Reinhart, P. H. y col. *Neurobiol Dis* 2011, 43, 248).

Se han desvelado derivados de 4-tiazolil-piperidina como moduladores del receptor CXCR3 en los documentos WO 2007/064553 y WO 2007/070433.

Se han desvelado derivados diferentes de 1-(piperazin-1-il)-2-heteroaril-etanona como moduladores del receptor CXCR3 en los documentos WO 2007/100610, WO 2010/126811, WO 2013/114332, WO 2015/011099, WO 2015/145322 y en una presentación de póster (A. Prokopowicz y col., *Optimization of a biaryl series of CXCR3 antagonists*, 244th ACS National Meeting, Filadelfia, EE.UU., 19-23 de agosto de 2012).

Ahora se ha descubierto que derivados de hidroxialquil-piperazina de Fórmula (I) son potentes moduladores de CXCR3 que pueden ser útiles para el tratamiento de enfermedades que están mediadas o se sostienen a través del eje CXCR3, que incluyen trastornos autoinmunitarios (por ejemplo, artritis reumatoide, esclerosis múltiple, enfermedad inflamatoria intestinal, lupus eritematoso sistémico, nefritis lúpica, cistitis intersticial, enfermedad celíaca), trastornos inflamatorios (por ejemplo, asma, EPOC, aterosclerosis, miocarditis, sarcoidosis), rechazo de trasplante, fibrosis (por ejemplo, cirrosis hepática), neurodegeneración y afecciones que implican la muerte neuronal (por ejemplo, enfermedad de Alzheimer, enfermedad de Huntington) y cáncer.

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



Fórmula (I)

en la que

n representa el número entero 1 o 2;

X representa N o CH;

5 **R¹** representa heteroarilo, en el que el heteroarilo es un anillo aromático monocíclico o bicíclico de 5 a 10 miembros que contiene 1, 2 o 3 heteroátomos seleccionados independientemente entre oxígeno, nitrógeno y azufre (preferentemente nitrógeno), y en el que el heteroarilo está, independientemente, no sustituido o mono o disustituido, en el que los sustituyentes se seleccionan, independientemente, entre el grupo que consiste en alquilo(C₁₋₄); cicloalquilo(C₃₋₆); alcoxi(C₁₋₄); alcoxi(C₁₋₂)-alquilo(C₁₋₂); alquil(C₁₋₂)-carbonilo; hidroxialquilo(C₁₋₄); halógeno; fluoroalquilo(C₁₋₂); fenilo; y heteroarilo, en el que el heteroarilo es un anillo aromático monocíclico de 5 o 6 miembros que contiene 1, 2 o 3 heteroátomos seleccionados independientemente entre oxígeno, nitrógeno y azufre (preferentemente oxígeno y nitrógeno), y en el que el heteroarilo está, independientemente, no sustituido o monosustituido con alquilo(C₁₋₄); y

R² representa cicloalquilo(C₃₋₆), alcoxi(C₁₋₄) o fluoroalquilo(C₁₋₂);

y a las sales (en particular sales farmacéuticamente aceptables) de dichos compuestos.

15 Las definiciones que se proporcionan en el presente documento tienen por objeto ser aplicadas de modo uniforme a los compuestos de las Fórmulas (I), (I_{TA}), (I_{ST1}) y (I_{ST2}) como se definen en cualquiera de las realizaciones 1) a 24), y, haciendo los cambios necesarios, a lo largo de toda la descripción y las reivindicaciones, a menos que una definición que exponga expresamente lo contrario proporcione una definición más amplia o más restringida. Se entiende bien que una definición o una definición preferida de un término define y puede reemplazar al respectivo término

20 independientemente de (o en combinación con) cualquier definición o definición preferida de alguno o la totalidad de los otros términos como se definen en el presente documento.

Los compuestos de Fórmula (I) como se definen en una cualquiera de las realizaciones 1) a 24) pueden contener uno o más centros estereogénicos o asimétricos, tales como uno o más átomos de carbono asimétricos. Los compuestos de Fórmula (I) pueden estar presentes, entonces, como mezclas de estereoisómeros o en una forma estereoisoméricamente enriquecida, preferentemente como estereoisómeros puros. Las mezclas de estereoisómeros pueden separarse de una manera conocida por el experto en la materia.

25 En el contexto de la presente invención, el término "enriquecido", por ejemplo, cuando se usa con referencia a los enantiómeros, se entiende que significa especialmente que el respectivo enantiómero está presente en una relación (haciendo los cambios necesarios: pureza) de al menos 70:30, y especialmente de al menos 90:10 (haciendo los cambios necesarios: pureza del 70%/90%) con respecto al otro enantiómero respectivo. Preferentemente, el término se refiere al enantiómero respectivo esencialmente puro. En el contexto de la presente invención, el término "esencialmente", por ejemplo, cuando se usa en una expresión tal como "esencialmente puro", se entiende que significa especialmente que el respectivo estereoisómero/composición/compuesto, etc., consiste en una cantidad de al menos el 90, especialmente de al menos el 95, y muy especialmente de al menos el 99 por ciento en peso del respectivo estereoisómero/composición/compuesto, etc., puro.

30 El término "halógeno" significa flúor, cloro, bromo o yodo. En el caso en que un "halógeno" es un sustituyente de un "grupo heteroarilo" que representa "**R¹**", el término "halógeno" significa preferentemente flúor o cloro, y más preferentemente, flúor.

40 El término "alquilo", usado por sí solo o en combinación, se refiere a una cadena de hidrocarburo saturado lineal o ramificada que contiene de uno a cuatro átomos de carbono. La expresión "alquilo(C_{x-y})" (x e y son cada uno un número entero), se refiere a un grupo alquilo como se ha definido anteriormente que contiene de x a y átomos de carbono. Por ejemplo, un grupo alquilo(C₁₋₄) contiene de uno a cuatro átomos de carbono. Son ejemplos de grupos alquilo(C₁₋₄) metilo, etilo, *n*-propilo, *iso*-propilo, *n*-butilo, *iso*-butilo, *sec*-butilo y *terc*-butilo. Son ejemplos de grupos alquilo(C₁₋₃) metilo, etilo, *n*-propilo e *iso*-propilo. Son ejemplos de grupos alquilo(C₁₋₂) metilo y etilo. En el caso en que un grupo "alquilo(C_{x-y})" es un sustituyente de un "grupo heteroarilo" que representa "**R¹**", la expresión "alquilo(C_{x-y})" significa metilo, etilo, *n*-propilo, *iso*-propilo, *n*-butilo, *iso*-butilo, *sec*-butilo y *terc*-butilo y preferentemente metilo, etilo, *iso*-propilo y *terc*-butilo. En el caso en que un grupo "alquilo(C_{x-y})" es un sustituyente de un "grupo heteroarilo" que es en sí mismo un sustituyente de un "grupo heteroarilo" que representa "**R¹**" (o en el caso en que un grupo "alquilo(C_{x-y})" es un sustituyente de un "grupo heteroarilo" que representa "**R^{1A}**"), la expresión "alquilo(C_{x-y})" significa metilo, etilo, *n*-propilo, *iso*-propilo, *n*-butilo, *iso*-butilo, *sec*-butilo y preferentemente metilo. En el caso en que **R^{1A}** representa "alquilo(C_{x-y})", la expresión significa metilo, etilo, *n*-propilo, *iso*-propilo, *n*-butilo, *iso*-butilo, *sec*-butilo y *terc*-butilo; preferentemente metilo, etilo, *iso*-propilo y *terc*-butilo; y más preferentemente, metilo, etilo e *iso*-propilo. En el caso en que **R^{1B}** representa "alquilo(C_{x-y})", la expresión significa metilo, etilo, *n*-propilo, *iso*-propilo, *n*-butilo, *iso*-butilo, *sec*-butilo y *terc*-butilo; preferentemente metilo y etilo; y más preferentemente, metilo.

55 El término "alcoxi", usado por sí solo o en combinación, se refiere a un grupo alquil-O- en el que el grupo alquilo es como se ha definido anteriormente. La expresión "alcoxi(C_{x-y})" (x e y siendo cada uno un número entero) se refiere a un grupo alcoxi como se ha definido anteriormente que contiene de x a y átomos de carbono. Por ejemplo, un grupo alcoxi(C₁₋₄) significa un grupo de fórmula alquilo(C₁₋₄)-O- en el que la expresión "alquilo(C₁₋₄)" posee el significado indicado anteriormente. Son ejemplos de grupos alcoxi(C₁₋₄) metoxi, etoxi, *n*-propoxi, *iso*-propoxi, *n*-butoxi, *iso*-

butoxi, *sec*-butoxi y *terc*-butoxi. Son ejemplos de grupos alcoxi(C₁₋₂) metoxi y etoxi. En el caso en que un grupo "alcoxi(C_{x-y})" es un sustituyente de un "grupo heteroarilo" que representa "R¹", la expresión "alcoxi(C_{x-y})" significa metoxi, etoxi, *n*-propoxi, *iso*-propoxi, *n*-butoxi, *iso*-butoxi, *sec*-butoxi y *terc*-butoxi y preferentemente metoxi. En el caso en que R² representa "alcoxi(C_{x-y})", la expresión significa metoxi, etoxi, *n*-propoxi, *iso*-propoxi, *n*-butoxi, *iso*-butoxi, *sec*-butoxi y *terc*-butoxi y preferentemente etoxi.

La expresión "hidroxi-alquilo(C₁₋₄)", usada por sí sola o en combinación, se refiere a un grupo alquilo como se ha definido anteriormente que contiene de uno a cuatro átomos de carbono, en el que un átomo de hidrógeno ha sido reemplazado por hidroxilo. Son ejemplos de dichos grupos hidroxi-metilo, 1-hidroxi-etilo, 2-hidroxi-etilo, 1-hidroxi-prop-1-ilo, 2-hidroxi-prop-1-ilo, 3-hidroxi-prop-1-ilo, 1-hidroxi-prop-2-ilo, 2-hidroxi-prop-2-ilo, 1-hidroxi-but-1-ilo, 2-hidroxi-but-1-ilo, 3-hidroxi-but-1-ilo, 4-hidroxi-but-1-ilo, 1-hidroxi-but-2-ilo, 2-hidroxi-but-2-ilo, 3-hidroxi-but-2-ilo, 4-hidroxi-but-2-ilo, 1-hidroxi-2-metil-prop-1-ilo, 2-hidroxi-2-metil-prop-1-ilo, 3-hidroxi-2-metil-prop-1-ilo y 2-hidroxi-1,1-dimetil-et-1-ilo. En el caso en que un grupo "hidroxi-alquilo(C₁₋₄)" es un sustituyente de un "grupo heteroarilo" que representa "R¹" (o en el caso en que "R^{1A}" representa "hidroxi-alquilo(C₁₋₄)"), la expresión "hidroxi-alquilo(C₁₋₄)" significa hidroxi-metilo, 1-hidroxi-etilo, 2-hidroxi-etilo, 1-hidroxi-prop-1-ilo, 2-hidroxi-prop-1-ilo, 3-hidroxi-prop-1-ilo, 1-hidroxi-prop-2-ilo, 2-hidroxi-prop-2-ilo, 1-hidroxi-but-1-ilo, 2-hidroxi-but-1-ilo, 3-hidroxi-but-1-ilo, 4-hidroxi-but-1-ilo, 1-hidroxi-but-2-ilo, 2-hidroxi-but-2-ilo, 3-hidroxi-but-2-ilo, 4-hidroxi-but-2-ilo, 1-hidroxi-2-metil-prop-1-ilo, 2-hidroxi-2-metil-prop-1-ilo, 3-hidroxi-2-metil-prop-1-ilo y 2-hidroxi-1,1-dimetil-et-1-ilo. Se prefieren hidroxi-metilo y 1-hidroxi-etilo y se prefiere más 1-hidroxi-etilo.

La expresión "alcoxi(C_{xa-ya})-alquilo(C_{x-y})" (x, xa, y, y_a son, cada uno, un número entero) se refiere a un grupo alquilo como se ha definido anteriormente que contiene de x a y átomos de carbono, en el que un átomo de hidrógeno ha sido reemplazado por alcoxi(C_{xa-ya}) como se ha definido anteriormente que contiene de xa a ya átomos de carbono. Por ejemplo, un grupo "alcoxi(C₁₋₂)-alquilo(C₁₋₂)" se refiere a un grupo alquilo(C₁₋₂) como se ha definido anteriormente que contiene uno o dos átomos de carbono, en el que un átomo de hidrógeno ha sido reemplazado por alcoxi(C₁₋₂) como se ha definido anteriormente que contiene uno o dos átomos de carbono. Son ejemplos de grupos alcoxi(C₁₋₂)-alquilo(C₁₋₂) metoxi-metilo, 1-metoxi-etilo, 2-metoxi-etilo, etoxi-metilo, 1-etoxi-etilo y 2-etoxi-etilo. En el caso en que un grupo "alcoxi(C₁₋₂)-alquilo(C₁₋₂)" es un sustituyente de un "grupo heteroarilo" que representa "R¹" (o en el caso en que "R^{1A}" representa "alcoxi(C₁₋₂)-alquilo(C₁₋₂)"), la expresión "alcoxi(C₁₋₂)-alquilo(C₁₋₂)" significa metoxi-metilo, 1-metoxi-etilo, 2-metoxi-etilo, etoxi-metilo, 1-etoxi-etilo y 2-etoxi-etilo y preferentemente metoxi-metilo.

El término "fluoroalquilo" se refiere a un grupo alquilo como se ha definido anteriormente que contiene uno o dos átomos de carbono en el que uno o más (y posiblemente la totalidad) de los átomos de hidrógeno han sido reemplazados por flúor. La expresión "fluoroalquilo(C_{x-y})" (x e y son cada uno un número entero) se refiere a un grupo fluoroalquilo como se ha definido anteriormente que contiene de x a y átomos de carbono. Por ejemplo, un grupo fluoroalquilo(C₁₋₂) contiene uno o dos átomos de carbono en el que de uno a cinco átomos de hidrógeno han sido reemplazados por flúor. Los ejemplos representativos de grupos fluoroalquilo(C₁₋₂) incluyen fluorometilo, difluorometilo, trifluorometilo, 1-fluoroetilo, 1,1-difluoroetilo, 2-fluoroetilo, 2,2-difluoroetilo y 2,2,2-trifluoroetilo. En el caso en que un grupo "fluoroalquilo(C_{x-y})" es un sustituyente de un "grupo heteroarilo" que representa "R¹" (o en el caso en que "R^{1A}" representa "fluoroalquilo(C_{x-y})"), la expresión "fluoroalquilo(C_{x-y})" significa preferentemente fluorometilo, difluorometilo, trifluorometilo, 1-fluoroetilo, 1,1-difluoroetilo, 2-fluoroetilo, 2,2-difluoroetilo y 2,2,2-trifluoroetilo y más preferentemente, difluorometilo y trifluorometilo. En el caso en que R² representa "fluoroalquilo(C_{x-y})", la expresión significa preferentemente fluorometilo, difluorometilo, trifluorometilo, 1-fluoroetilo, 1,1-difluoroetilo, 2-fluoroetilo, 2,2-difluoroetilo y 2,2,2-trifluoroetilo y más preferentemente, trifluorometilo.

La expresión "alquil(C_{x-y})-carbonilo" (x e y son cada uno un número entero) se refiere a un grupo alquilo como se ha definido anteriormente que contiene de x a y átomos de carbono, que está unidos al resto de la molécula a través de un grupo carbonilo. Por ejemplo, un grupo alquil(C₁₋₂)-carbonilo contiene en la porción alquilo uno o dos átomos de carbono y está unido al resto de la molécula a través de un grupo carbonilo. Son ejemplos de grupos "alquilo(C₁₋₂)-carbonilo" metil-carbonilo y etil-carbonilo. En el caso en que un grupo "alquilo(C₁₋₂)-carbonilo" es un sustituyente de un "grupo heteroarilo" que representa "R¹" (o en el caso en que "R^{1A}" representa "alquil(C₁₋₂)-carbonilo"), la expresión "alquil(C₁₋₂)-carbonilo" significa metil-carbonilo y etil-carbonilo y preferentemente metil-carbonilo (acetilo).

El término "cicloalquilo", usado por sí solo o en combinación, se refiere a un anillo carbocíclico saturado que contiene de tres a seis átomos de carbono. La expresión "cicloalquilo(C_{x-y})" (x e y son cada uno un número entero), se refiere a un grupo cicloalquilo como se ha definido anteriormente que contiene de x a y átomos de carbono. Por ejemplo, un grupo cicloalquilo(C₃₋₆) contiene de tres a seis átomos de carbono. Son ejemplos de grupos cicloalquilo(C₃₋₆) ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo y ciclohexilo. En el caso en que un grupo "cicloalquilo(C₃₋₆)" es un sustituyente de un "grupo heteroarilo" que representa "R¹" (o en el caso en que "R^{1A}" representa "cicloalquilo(C₃₋₆)"), la expresión "cicloalquilo(C₃₋₆)" significa ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo y ciclohexilo, preferentemente ciclopropilo y ciclobutilo y más preferentemente, ciclopropilo. En el caso en que "R²" representa "cicloalquilo(C₃₋₆)", la expresión significa ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo y ciclohexilo y, preferentemente, ciclopropilo.

El término "heteroarilo", usado por sí solo o en combinación, se refiere a un grupo heteroarilo tal como se ha definido específicamente, donde el grupo puede estar no sustituido o sustituido como se ha definido específicamente. Son ejemplos de "grupos heteroarilo en el que el heteroarilo es un anillo aromático monocíclico o bicíclico de 5 a 10 miembros que contiene 1, 2 o 3 heteroátomos seleccionados independientemente entre oxígeno, nitrógeno y azufre"

5 furanilo, oxazolilo, isoxazolilo, oxadiazolilo, tiofenilo, tiazolilo, isotiazolilo, tiadiazolilo, pirrolilo, imidazolilo, pirazolilo, triazolilo, piridinilo, pirimidinilo, piridazinilo, pirazinilo, triazinilo, indolilo, isoindolilo, benzofuranilo, isobenzofuranilo, benzotiofenilo, indazolilo, bencimidazolilo, benzoxazolilo, bencisoxazolilo, benzotiazolilo, benzoisotiazolilo, benzotriazolilo, benzoxadiazolilo, benzotiadiazolilo, quinolinilo, isoquinolinilo, naftiridinilo, cinnolinilo, quinazolinilo, quinoxalinilo, ftalazinilo, pirrolopiridinilo, pirazolopiridinilo e imidazopiridinilo. En el caso en que un grupo heteroarilo tiene una definición más restringida, la lista de ejemplos puede constituirse a partir de la lista mencionada anteriormente, tomando en cuenta las respectivas restricciones. Por ejemplo, son ejemplos de "grupos heteroarilo en el que el heteroarilo es un anillo aromático monocíclico de 5 o 6 miembros que contiene 1, 2 o 3 heteroátomos seleccionados independientemente entre oxígeno, nitrógeno y azufre" furanilo, oxazolilo, isoxazolilo, oxadiazolilo, tiofenilo, tiazolilo, isotiazolilo, tiadiazolilo, pirrolilo, imidazolilo, pirazolilo, triazolilo, piridinilo, pirimidinilo, piridazinilo, pirazinilo y triazinilo. Son ejemplos preferidos de "grupos heteroarilo" que representan "R¹"pirazolilo (especialmente pirazol-1-ilo), triazolilo (especialmente [1,2,4]triazol-1-ilo), indolilo (especialmente indol-1-ilo), bencimidazolilo (especialmente bencimidazol-1-ilo) e imidazo[4,5-b]piridinilo (especialmente imidazo[4,5-b]piridin-3-ilo) y, con suma preferencia, [1,2,4]triazol-1-ilo; el grupo heteroarilo puede estar no sustituido o sustituido tal como se ha definido específicamente; son ejemplos preferidos de "grupos heteroarilo no sustituidos o sustituidos" que representan "R¹"3-metil-pirazol-1-ilo, 3-metil-[1,2,4]triazol-1-ilo, 3-etil-[1,2,4]triazol-1-ilo, 3-isopropil-[1,2,4]triazol-1-ilo, 3-*tert*-butil-[1,2,4]triazol-1-ilo, 3-ciclopropil-[1,2,4]triazol-1-ilo, 3-ciclobutil-[1,2,4]triazol-1-ilo, 3-metoximetil-[1,2,4]triazol-1-ilo, 3-acetil-[1,2,4]triazol-1-ilo, 3-(1-hidroxi-etil)-[1,2,4]triazol-1-ilo, 3-difluorometil-[1,2,4]triazol-1-ilo, 3-trifluorometil-[1,2,4]triazol-1-ilo, 3-fenil-[1,2,4]triazol-1-ilo, 3-(5-metil-[1,2,4]oxadiazol-3-il)-[1,2,4]triazol-1-ilo, 3-(piridin-2-il)-[1,2,4]triazol-1-ilo, 5-metil-[1,2,4]triazol-1-ilo, 5-etil-[1,2,4]triazol-1-ilo, 3,5-dimetil-[1,2,4]triazol-1-ilo, 3-etil-5-metil-[1,2,4]triazol-1-ilo, 5-etil-3-metil-[1,2,4]triazol-1-ilo, 5-metoxi-indol-1-ilo, 5-fluoro-indol-1-ilo, bencimidazol-1-ilo e imidazo[4,5-b]piridin-3-ilo. Son ejemplos adicionales 3-etil-pirazol-1-ilo y 3-ciclopropil-pirazol-1-ilo. Son ejemplos preferidos de "grupos heteroarilo" que son un sustituyente de un grupo heteroarilo que representa "R¹" (o de "grupos heteroarilo" que representan "R^{1A}") oxadiazolilo (especialmente [1,2,4]oxadiazol-3-ilo) y piridinilo (especialmente piridin-2-ilo); el grupo heteroarilo puede estar no sustituido o sustituido tal como se ha definido específicamente; son ejemplos preferidos de "grupos heteroarilo no sustituidos o sustituidos" que son un sustituyente de un grupo heteroarilo que representa "R¹" (o de "grupos heteroarilo no sustituidos o sustituidos" que representan "R^{1A}")5-metil-[1,2,4]oxadiazol-3-ilo y piridin-2-ilo.

2) Una realización adicional de la invención se refiere a compuestos de Fórmula (I) de acuerdo con la realización 1), en la que
n representa el número entero 1 o 2;
X representa N;
R¹ representa heteroarilo, en el que el heteroarilo es un anillo aromático monocíclico o bicíclico de 5 a 10 miembros que contiene 1, 2 o 3 átomos de nitrógeno, y en el que el heteroarilo está, independientemente, no sustituido o mono o disustituido, en el que los sustituyentes se seleccionan, independientemente, entre el grupo que consiste en alquilo(C₁₋₄), cicloalquilo(C₃₋₆), alcoxi(C₁₋₄), alcoxi(C₁₋₂)-alquilo(C₁₋₂), alquil(C₁₋₂)-carbonilo, hidroxi-alquilo(C₁₋₄), halógeno y fluoroalquilo(C₁₋₂); y
R² representa cicloalquilo(C₃₋₆), alcoxi(C₁₋₄) o fluoroalquilo(C₁₋₂);
 y a las sales (en particular sales farmacéuticamente aceptables) de dichos compuestos.

3) Una realización adicional de la invención se refiere a compuestos de Fórmula (I) de acuerdo con la realización 1), en la que
n representa el número entero 1 o 2;
X representa N;
R¹ representa un grupo heteroarilo monocíclico que contiene 2 o 3 átomos de nitrógeno que está, independientemente, mono o disustituido, en el que los sustituyentes se seleccionan, independientemente, entre el grupo que consiste en alquilo(C₁₋₄), cicloalquilo(C₃₋₆), alcoxi(C₁₋₂)-alquilo(C₁₋₂), hidroxi-alquilo(C₁₋₄) y fluoroalquilo(C₁₋₂); o un anillo aromático bicíclico de 9 miembros que contiene 1, 2 o 3 átomos de nitrógeno que está no sustituido o monosustituido con alcoxi(C₁₋₄) o halógeno; y
R² representa cicloalquilo(C₃₋₆), alcoxi(C₁₋₄) o trifluorometilo;
 y a las sales (en particular sales farmacéuticamente aceptables) de dichos 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 la que
n representa el número entero 1;
 y a las sales (en particular sales farmacéuticamente aceptables) de dichos 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 3), en la que
n representa el número entero 2;
 y a las sales (en particular sales farmacéuticamente aceptables) de dichos compuestos.

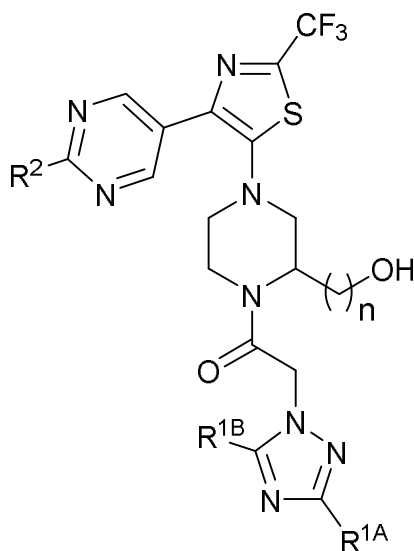
6) Una realización adicional de la invención se refiere a compuestos de Fórmula (I) de acuerdo con una cualquiera de las realizaciones 1) a 5), en la que
R¹ representa un grupo heteroarilo monocíclico de 5 miembros que contiene 2 o 3 átomos de nitrógeno, que está, independientemente, mono o disustituido, en el que los sustituyentes se seleccionan, independientemente,

entre el grupo que consiste en alquilo(C₁₋₄), cicloalquilo(C₃₋₆) y fluoroalquilo(C₁₋₂);
y a las sales (en particular sales farmacéuticamente aceptables) de dichos compuestos.

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

5 **R²** representa trifluorometilo;
y a las sales (en particular sales farmacéuticamente aceptables) de dichos 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 (I_{TA})



Fórmula (I_{TA})

10 en la que

n representa el número entero 1 o 2;

15 **R^{1A}** representa hidrógeno, alquilo(C₁₋₄), cicloalquilo(C₃₋₆), alcoxi(C₁₋₂)-alquilo(C₁₋₂), alquil(C₁₋₂)-carbonilo, hidroxialquilo(C₁₋₄), fluoroalquilo(C₁₋₂), fenilo o heteroarilo, en el que el heteroarilo es un anillo aromático monocíclico de 5 o 6 miembros, que contiene 1, 2 o 3 heteroátomos seleccionados independientemente entre oxígeno, nitrógeno y azufre (preferentemente oxígeno y nitrógeno), y en el que el heteroarilo está, independientemente, no sustituido o monosustituido con alquilo(C₁₋₄);

R^{1B} representa hidrógeno o alquilo(C₁₋₄); y

R² representa cicloalquilo(C₃₋₆), alcoxi(C₁₋₄) o fluoroalquilo(C₁₋₂);

20 y a las sales (en particular sales farmacéuticamente aceptables) de dichos compuestos.

9) Una realización adicional de la invención se refiere a compuestos de Fórmula (I_{TA}) de acuerdo con la realización 8), en la que

n representa el número entero 1 o 2;

25 **R^{1A}** representa alquilo(C₁₋₄), cicloalquilo(C₃₋₆), alcoxi(C₁₋₂)-alquilo(C₁₋₂), alquil(C₁₋₂)-carbonilo, hidroxialquilo(C₁₋₄) o fluoroalquilo(C₁₋₂); y **R^{1B}** representa hidrógeno o alquilo(C₁₋₄); o **R^{1A}** representa hidrógeno y **R^{1B}** representa alquilo(C₁₋₄);

y **R²** representa cicloalquilo(C₃₋₆), alcoxi(C₁₋₄) o fluoroalquilo(C₁₋₂);

y a las sales (en particular sales farmacéuticamente aceptables) de dichos compuestos.

30 10) Una realización adicional de la invención se refiere a compuestos de Fórmula (I_{TA}) de acuerdo con la realización 8), en la que

n representa el número entero 1 o 2;

R^{1A} representa alquilo(C₁₋₄) o cicloalquilo(C₃₋₆);

R^{1B} representa hidrógeno o alquilo(C₁₋₄); y

35 **R²** representa ciclopropilo, etoxi o trifluorometilo;

y a las sales (en particular sales farmacéuticamente aceptables) de dichos compuestos.

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

n representa el número entero 1;

y a las sales (en particular sales farmacéuticamente aceptables) de dichos compuestos.

12) Una realización adicional de la invención se refiere a compuestos de Fórmula (I_{TA}) de acuerdo con una cualquiera de las realizaciones 8) a 10), en la que **n** representa el número entero 2;

5 y a las sales (en particular sales farmacéuticamente aceptables) de dichos compuestos.

13) Una realización adicional de la invención se refiere a compuestos de Fórmula (I_{TA}) de acuerdo con una cualquiera de las realizaciones 8), 9), 11) o 12), en la que

R^{1A} representa alquilo(C₁₋₄), cicloalquilo(C₃₋₆), alcoxi(C₁₋₂)-alquilo(C₁₋₂), hidroxi-alquilo(C₁₋₄) o fluoroalquilo(C₁₋₂); y a las sales (en particular sales farmacéuticamente aceptables) de dichos compuestos.

10 14) Una realización adicional de la invención se refiere a compuestos de Fórmula (I_{TA}) de acuerdo con una cualquiera de las realizaciones 8), 9), 11) o 12), en la que

R^{1A} representa alquilo(C₁₋₄) o cicloalquilo(C₃₋₆);

y a las sales (en particular sales farmacéuticamente aceptables) de dichos compuestos.

15 15) Una realización adicional de la invención se refiere a compuestos de Fórmula (I_{TA}) de acuerdo con una cualquiera de las realizaciones 8) a 12), en la que

R^{1A} representa metilo, etilo, *iso*-propilo o ciclopropilo;

y a las sales (en particular sales farmacéuticamente aceptables) de dichos compuestos.

16) Una realización adicional de la invención se refiere a compuestos de Fórmula (I_{TA}) de acuerdo con una cualquiera de las realizaciones 8) a 15), en la que

20 **R^{1B}** representa hidrógeno;

y a las sales (en particular sales farmacéuticamente aceptables) de dichos compuestos.

17) Una realización adicional de la invención se refiere a compuestos de Fórmula (I_{TA}) de acuerdo con una cualquiera de las realizaciones 8) a 15), en la que

R^{1B} representa metilo;

25 y a las sales (en particular sales farmacéuticamente aceptables) de dichos compuestos.

18) Una realización adicional de la invención se refiere a compuestos de Fórmula (I_{TA}) de acuerdo con una cualquiera de las realizaciones 8), 9) o 11) a 17), en la que

R² representa alcoxi(C₁₋₄) o fluoroalquilo(C₁₋₂);

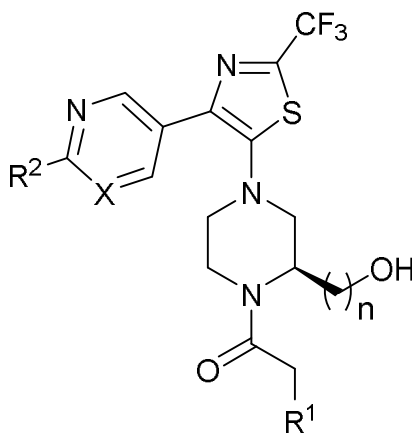
y a las sales (en particular sales farmacéuticamente aceptables) de dichos compuestos.

30 19) Una realización adicional de la invención se refiere a compuestos de Fórmula (I_{TA}) de acuerdo con una cualquiera de las realizaciones 8) a 17), en la que

R² representa trifluorometilo;

y a las sales (en particular sales farmacéuticamente aceptables) de dichos compuestos.

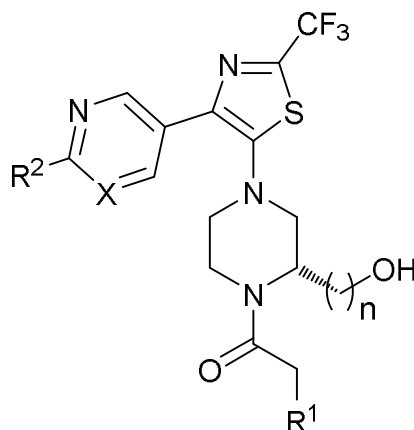
35 20) Una realización adicional de la invención se refiere a compuestos de acuerdo con una cualquiera de las realizaciones 1) a 19), en la que la configuración absoluta del centro estereogénico es como se ilustra en la Fórmula (I_{St1})



(I_{St1})

y a las sales (en particular sales farmacéuticamente aceptables) de dichos compuestos.

40 21) Una realización adicional de la invención se refiere a compuestos de acuerdo con una cualquiera de las realizaciones 1) a 19), en los que la configuración absoluta del centro estereogénico es como se ilustra en la

Fórmula (I_{st2})(I_{st2})

y a las sales (en particular sales farmacéuticamente aceptables) de dichos compuestos.

5 22) Se seleccionan ejemplos de compuestos de Fórmula (I) como se definen en la realización 1) entre el grupo que consiste en:

- 2-(3-terc-butil-[1,2,4]triazol-1-il)-1-((S)-2-hidroximetil-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-((S)-2-hidroximetil-4-[2-trifluorometil-4-(2-trifluorometil-pirimidin-5-il)-tiazol-5-il]-piperazin-1-il)-etanona;
 10 2-(3-ciclopropil-[1,2,4]triazol-1-il)-1-((S)-2-hidroximetil-4-[2-trifluorometil-4-(2-trifluorometil-pirimidin-5-il)-tiazol-5-il]-piperazin-1-il)-etanona;
 1-((S)-2-hidroximetil-4-[2-trifluorometil-4-(2-trifluorometil-pirimidin-5-il)-tiazol-5-il]-piperazin-1-il)-2-(3-isopropil-[1,2,4]triazol-1-il)-etanona;
 15 1-((S)-2-hidroximetil-4-[2-trifluorometil-4-(2-trifluorometil-pirimidin-5-il)-tiazol-5-il]-piperazin-1-il)-2-(3-trifluorometil-[1,2,4]triazol-1-il)-etanona;
 1-((S)-4-[4-(2-etoxi-pirimidin-5-il)-2-trifluorometil-tiazol-5-il]-2-hidroximetil-piperazin-1-il)-2-(3-trifluorometil-[1,2,4]triazol-1-il)-etanona;
 20 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-hidroximetil-piperazin-1-il)-etanona;
 1-((S)-4-[4-(2-ciclopropil-pirimidin-5-il)-2-trifluorometil-tiazol-5-il]-2-hidroximetil-piperazin-1-il)-2-(3,5-dimetil-[1,2,4]triazol-1-il)-etanona;
 1-((S)-4-[4-(2-ciclopropil-pirimidin-5-il)-2-trifluorometil-tiazol-5-il]-2-hidroximetil-piperazin-1-il)-2-(3-trifluorometil-[1,2,4]triazol-1-il)-etanona;
 25 1-((R)-2-hidroximetil-4-[2-trifluorometil-4-(6-trifluorometil-piridin-3-il)-tiazol-5-il]-piperazin-1-il)-2-(3-isopropil-[1,2,4]triazol-1-il)-etanona;
 1-((R)-2-hidroximetil-4-[2-trifluorometil-4-(2-trifluorometil-pirimidin-5-il)-tiazol-5-il]-piperazin-1-il)-2-(3-isopropil-[1,2,4]triazol-1-il)-etanona;
 30 2-(3,5-dimetil-[1,2,4]triazol-1-il)-1-((R)-2-hidroximetil-4-[2-trifluorometil-4-(2-trifluorometil-pirimidin-5-il)-tiazol-5-il]-piperazin-1-il)-etanona;
 2-benzoimidazol-1-il)-1-((R)-2-hidroximetil-4-[2-trifluorometil-4-(2-trifluorometil-pirimidin-5-il)-tiazol-5-il]-piperazin-1-il)-etanona;
 2-(5-fluoro-indol-1-il)-1-((R)-2-hidroximetil-4-[2-trifluorometil-4-(2-trifluorometil-pirimidin-5-il)-tiazol-5-il]-piperazin-1-il)-etanona;
 35 1-((R)-2-hidroximetil-4-[2-trifluorometil-4-(2-trifluorometil-pirimidin-5-il)-tiazol-5-il]-piperazin-1-il)-2-(5-metoxi-indol-1-il)-etanona;
 1-((R)-2-hidroximetil-4-[2-trifluorometil-4-(2-trifluorometil-pirimidin-5-il)-tiazol-5-il]-piperazin-1-il)-2-(3-metil-[1,2,4]triazol-1-il)-etanona;
 1-((R)-2-hidroximetil-4-[2-trifluorometil-4-(2-trifluorometil-pirimidin-5-il)-tiazol-5-il]-piperazin-1-il)-2-(3-metoximetil-[1,2,4]triazol-1-il)-etanona;
 40 1-((R)-2-hidroximetil-4-[2-trifluorometil-4-(2-trifluorometil-pirimidin-5-il)-tiazol-5-il]-piperazin-1-il)-2-[3-(5-metil-[1,2,4]oxadiazol-3-il)-[1,2,4]triazol-1-il]-etanona;
 1-((R)-2-hidroximetil-4-[2-trifluorometil-4-(2-trifluorometil-pirimidin-5-il)-tiazol-5-il]-piperazin-1-il)-2-(3-fenil-[1,2,4]triazol-1-il)-etanona;
 45 2-(3-acetil-[1,2,4]triazol-1-il)-1-((R)-2-hidroximetil-4-[2-trifluorometil-4-(2-trifluorometil-pirimidin-5-il)-tiazol-5-il]-piperazin-1-il)-etanona;
 2-[3-(1-hidroxi-etil)-[1,2,4]triazol-1-il]-1-((R)-2-hidroximetil-4-[2-trifluorometil-4-(2-trifluorometil-pirimidin-5-il)-

tiazol-5-il]-piperazin-1-il)-etanona;
 1-((R)-2-hidroximetil-4-[2-trifluorometil-4-(2-trifluorometil-pirimidin-5-il)-tiazol-5-il]-piperazin-1-il)-2-(3-metil-
 pirazol-1-il)-etanona;
 1-((R)-2-hidroximetil-4-[2-trifluorometil-4-(2-trifluorometil-pirimidin-5-il)-tiazol-5-il]-piperazin-1-il)-2-(3-piridin-2-il-
 5 [1,2,4]triazol-1-il)-etanona;
 2-(3-etil-5-metil-[1,2,4]triazol-1-il)-1-((R)-2-hidroximetil-4-[2-trifluorometil-4-(2-trifluorometil-pirimidin-5-il)-tiazol-
 5-il]-piperazin-1-il)-etanona;
 2-(5-etil-3-metil-[1,2,4]triazol-1-il)-1-((R)-2-hidroximetil-4-[2-trifluorometil-4-(2-trifluorometil-pirimidin-5-il)-tiazol-
 10 5-il]-piperazin-1-il)-etanona;
 1-((R)-2-hidroximetil-4-[2-trifluorometil-4-(2-trifluorometil-pirimidin-5-il)-tiazol-5-il]-piperazin-1-il)-2-imidazo[4,5-
 b]piridin-3-il)-etanona;
 2-(3,5-dimetil-[1,2,4]triazol-1-il)-1-((R)-2-(2-hidroxi-etil)-4-[2-trifluorometil-4-(2-trifluorometil-pirimidin-5-il)-tiazol-
 5-il]-piperazin-1-il)-etanona;
 1-((R)-2-(2-hidroxi-etil)-4-[2-trifluorometil-4-(2-trifluorometil-pirimidin-5-il)-tiazol-5-il]-piperazin-1-il)-2-(3-
 15 trifluorometil-[1,2,4]triazol-1-il)-etanona;
 2-(3-ciclobutil-[1,2,4]triazol-1-il)-1-((R)-2-(2-hidroxi-etil)-4-[2-trifluorometil-4-(2-trifluorometil-pirimidin-5-il)-tiazol-
 5-il]-piperazin-1-il)-etanona;
 2-(3-terc-butil-[1,2,4]triazol-1-il)-1-((R)-2-(2-hidroxi-etil)-4-[2-trifluorometil-4-(2-trifluorometil-pirimidin-5-il)-tiazol-
 20 5-il]-piperazin-1-il)-etanona;
 2-(3-ciclopropil-[1,2,4]triazol-1-il)-1-((R)-2-(2-hidroxi-etil)-4-[2-trifluorometil-4-(2-trifluorometil-pirimidin-5-il)-
 tiazol-5-il]-piperazin-1-il)-etanona;
 2-(3-etil-[1,2,4]triazol-1-il)-1-((R)-2-(2-hidroxi-etil)-4-[2-trifluorometil-4-(2-trifluorometil-pirimidin-5-il)-tiazol-5-il]-
 piperazin-1-il)-etanona;
 2-(5-etil-[1,2,4]triazol-1-il)-1-((R)-2-(2-hidroxi-etil)-4-[2-trifluorometil-4-(2-trifluorometil-pirimidin-5-il)-tiazol-5-il]-
 25 piperazin-1-il)-etanona;
 1-((R)-2-(2-hidroxi-etil)-4-[2-trifluorometil-4-(2-trifluorometil-pirimidin-5-il)-tiazol-5-il]-piperazin-1-il)-2-(3-
 isopropil-[1,2,4]triazol-1-il)-etanona;
 1-((R)-2-(2-hidroxi-etil)-4-[2-trifluorometil-4-(2-trifluorometil-pirimidin-5-il)-tiazol-5-il]-piperazin-1-il)-2-(3-metil-
 [1,2,4]triazol-1-il)-etanona;
 30 1-((R)-2-(2-hidroxi-etil)-4-[2-trifluorometil-4-(2-trifluorometil-pirimidin-5-il)-tiazol-5-il]-piperazin-1-il)-2-(5-metil-
 [1,2,4]triazol-1-il)-etanona;
 1-((R)-2-(2-hidroxi-etil)-4-[2-trifluorometil-4-(2-trifluorometil-pirimidin-5-il)-tiazol-5-il]-piperazin-1-il)-2-(3-
 metoximetil-[1,2,4]triazol-1-il)-etanona; y
 2-(3-difluorometil-[1,2,4]triazol-1-il)-1-((R)-2-hidroximetil-4-[2-trifluorometil-4-(2-trifluorometil-pirimidin-5-il)-
 35 tiazol-5-il]-piperazin-1-il)-etanona;

o sales (en particular sales farmacéuticamente aceptables) de dichos compuestos.

23) Se seleccionan ejemplos adicionales de compuestos de Fórmula (I) como se definen en la realización 1) entre el grupo que consiste en:

1-((R)-2-(2-hidroxi-etil)-4-[2-trifluorometil-4-(2-trifluorometil-pirimidin-5-il)-tiazol-5-il]-piperazin-1-il)-2-(3-metil-
 40 pirazol-1-il)-etanona;
 2-(3-etil-pirazol-1-il)-1-((R)-2-(2-hidroxi-etil)-4-[2-trifluorometil-4-(2-trifluorometil-pirimidin-5-il)-tiazol-5-il]-
 piperazin-1-il)-etanona;
 2-(3-ciclopropil-pirazol-1-il)-1-((R)-2-(2-hidroxi-etil)-4-[2-trifluorometil-4-(2-trifluorometil-pirimidin-5-il)-tiazol-5-
 il]-piperazin-1-il)-etanona;
 45 1-((S)-2-hidroximetil-4-[2-trifluorometil-4-(2-trifluorometil-pirimidin-5-il)-tiazol-5-il]-piperazin-1-il)-2-(3-metil-
 pirazol-1-il)-etanona;
 2-(3-etil-pirazol-1-il)-1-((S)-2-hidroximetil-4-[2-trifluorometil-4-(2-trifluorometil-pirimidin-5-il)-tiazol-5-il]-
 piperazin-1-il)-etanona; y
 2-(3-ciclopropil-pirazol-1-il)-1-((S)-2-hidroximetil-4-[2-trifluorometil-4-(2-trifluorometil-pirimidin-5-il)-tiazol-5-il]-
 50 piperazin-1-il)-etanona;

o sales (en particular sales farmacéuticamente aceptables) de dichos compuestos.

24) La invención, por tanto, se refiere a compuestos de Fórmula (I) como se define en la realización 1),
 compuestos de Fórmula (I_{TA}) como se define en la realización 8), compuestos de Fórmula (I_{ST1}) como se define
 55 en la realización 20), compuestos de Fórmula (I_{ST2}) como se define en la realización 21), y a dichos compuestos
 limitados adicionalmente por las características de cualquiera de las realizaciones 2) a 7), 9) a 19), 22) y 23),
 todas ellas considerando sus respectivas dependencias, a sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, y
 al uso de dichos compuestos como medicamentos, especialmente en el tratamiento de trastornos relativos a una
 disfunción del receptor CXCR3 o disfunción de los ligandos que señalizan a través de CXCR3, tales como
 60 especialmente trastornos autoinmunitarios, enfermedades inflamatorias, enfermedades infecciosas, rechazo de
 trasplante, fibrosis, trastornos neurodegenerativos y cáncer. Especialmente las siguientes realizaciones relativas
 a los compuestos de las Fórmulas (I), (I_{TA}), (I_{ST1}) y (I_{ST2}) son, por tanto, posibles y se encuentran intencionalmente
 y específicamente reveladas en el presente documento en forma individualizada: 1, 2+1, 3+1, 4+1, 4+2+1,

ES 2 709 985 T3

4+3+1, 5+1, 5+2+1, 5+3+1, 6+1, 6+2+1, 6+3+1, 6+4+1, 6+4+2+1, 6+4+3+1, 6+5+1, 6+5+2+1, 6+5+3+1, 7+1,
 7+2+1, 7+3+1, 7+4+1, 7+4+2+1, 7+4+3+1, 7+5+1, 7+5+2+1, 7+5+3+1, 7+6+1, 7+6+2+1, 7+6+3+1, 7+6+4+1,
 7+6+4+2+1, 7+6+4+3+1, 7+6+5+1, 7+6+5+2+1, 7+6+5+3+1, 8+1, 9+8+1, 10+8+1, 11+8+1, 11+9+8+1,
 11+10+8+1, 12+8+1, 12+9+8+1, 12+10+8+1, 13+8+1, 13+9+8+1, 13+11+8+1, 13+11+9+8+1, 13+11+10+8+1,
 13+12+8+1, 13+12+9+8+1, 13+12+10+8+1, 14+8+1, 14+9+8+1, 14+11+8+1, 14+11+9+8+1, 14+11+10+8+1,
 14+12+8+1, 14+12+9+8+1, 14+12+10+8+1, 15+8+1, 15+9+8+1, 15+10+8+1, 15+11+8+1, 15+11+9+8+1,
 15+11+10+8+1, 15+12+8+1, 15+12+9+8+1, 15+12+10+8+1, 16+8+1, 16+9+8+1, 16+10+8+1, 16+11+8+1,
 16+11+9+8+1, 16+11+10+8+1, 16+12+8+1, 16+12+9+8+1, 16+12+10+8+1, 16+13+8+1, 16+13+9+8+1,
 16+13+11+8+1, 16+13+11+9+8+1, 16+13+11+10+8+1, 16+13+12+8+1, 16+13+12+9+8+1, 16+13+12+10+8+1,
 16+14+8+1, 16+14+9+8+1, 16+14+11+8+1, 16+14+11+9+8+1, 16+14+11+10+8+1, 16+14+12+8+1,
 16+14+12+9+8+1, 16+14+12+10+8+1, 16+15+8+1, 16+15+9+8+1, 16+15+10+8+1, 16+15+11+8+1,
 16+15+11+9+8+1, 16+15+11+10+8+1, 16+15+12+8+1, 16+15+12+9+8+1, 16+15+12+10+8+1, 17+8+1,
 17+9+8+1, 17+10+8+1, 17+11+8+1, 17+11+9+8+1, 17+11+10+8+1, 17+12+8+1, 17+12+9+8+1, 17+12+10+8+1,
 17+13+8+1, 17+13+9+8+1, 17+13+11+8+1, 17+13+11+9+8+1, 17+13+11+10+8+1, 17+13+11+10+8+1, 17+13+12+8+1,
 17+13+12+9+8+1, 17+13+12+10+8+1, 17+14+8+1, 17+14+9+8+1, 17+14+11+8+1, 17+14+11+9+8+1,
 17+14+11+10+8+1, 17+14+12+8+1, 17+14+12+9+8+1, 17+14+12+10+8+1, 17+15+8+1, 17+15+9+8+1,
 17+15+10+8+1, 17+15+11+8+1, 17+15+11+9+8+1, 17+15+11+10+8+1, 17+15+12+8+1, 17+15+12+9+8+1,
 17+15+12+10+8+1, 18+8+1, 18+9+8+1, 18+11+8+1, 18+11+9+8+1, 18+11+10+8+1, 18+12+8+1, 18+12+9+8+1,
 18+12+10+8+1, 18+13+8+1, 18+13+9+8+1, 18+13+11+8+1, 18+13+11+9+8+1, 18+13+11+10+8+1, 18+13+12+8+1,
 18+13+12+9+8+1, 18+13+12+10+8+1, 18+14+8+1, 18+14+9+8+1, 18+14+11+8+1, 18+14+11+9+8+1,
 18+14+11+10+8+1, 18+14+12+8+1, 18+14+12+9+8+1, 18+14+12+10+8+1, 18+15+8+1, 18+15+9+8+1,
 18+15+10+8+1, 18+15+11+8+1, 18+15+11+9+8+1, 18+15+11+10+8+1, 18+15+12+8+1, 18+15+12+9+8+1,
 18+15+12+10+8+1, 18+16+8+1, 18+16+9+8+1, 18+16+10+8+1, 18+16+11+8+1, 18+16+11+9+8+1,
 18+16+11+10+8+1, 18+16+12+8+1, 18+16+12+9+8+1, 18+16+12+10+8+1, 18+16+13+8+1, 18+16+13+9+8+1,
 18+16+13+11+8+1, 18+16+13+11+9+8+1, 18+16+13+11+10+8+1, 18+16+13+12+8+1, 18+16+13+12+9+8+1,
 18+16+13+12+10+8+1, 18+16+14+8+1, 18+16+14+9+8+1, 18+16+14+11+8+1, 18+16+14+11+9+8+1,
 18+16+14+11+10+8+1, 18+16+14+12+8+1, 18+16+14+12+9+8+1, 18+16+14+12+10+8+1, 18+16+15+8+1, 18+16+15+9+8+1,
 18+16+15+10+8+1, 18+16+15+11+8+1, 18+16+15+11+9+8+1, 18+16+15+11+10+8+1, 18+16+15+12+8+1, 18+16+15+12+9+8+1,
 18+16+15+12+10+8+1, 18+17+8+1, 18+17+9+8+1, 18+17+10+8+1, 18+17+11+8+1, 18+17+11+9+8+1, 18+17+11+10+8+1,
 18+17+12+8+1, 18+17+12+9+8+1, 18+17+12+10+8+1, 18+17+13+8+1, 18+17+13+9+8+1, 18+17+13+11+8+1,
 18+17+13+11+9+8+1, 18+17+13+11+10+8+1, 18+17+13+12+8+1, 18+17+13+12+9+8+1, 18+17+13+12+10+8+1,
 18+17+14+8+1, 18+17+14+9+8+1, 18+17+14+11+8+1, 18+17+14+11+9+8+1, 18+17+14+11+10+8+1, 18+17+14+12+8+1,
 18+17+14+12+9+8+1, 18+17+14+12+10+8+1, 18+17+15+8+1, 18+17+15+9+8+1, 18+17+15+10+8+1, 18+17+15+11+8+1,
 18+17+15+11+9+8+1, 18+17+15+11+10+8+1, 18+17+15+12+8+1, 18+17+15+12+9+8+1, 18+17+15+12+10+8+1, 19+8+1, 19+9+8+1, 19+10+8+1, 19+11+8+1, 19+11+9+8+1,
 19+11+10+8+1, 19+12+8+1, 19+12+9+8+1, 19+12+10+8+1, 19+13+8+1, 19+13+9+8+1, 19+13+11+8+1, 19+13+11+9+8+1,
 19+13+11+10+8+1, 19+13+12+8+1, 19+13+12+9+8+1, 19+13+12+10+8+1, 19+14+8+1, 19+14+9+8+1, 19+14+11+8+1, 19+14+11+9+8+1, 19+14+11+10+8+1, 19+14+12+8+1, 19+14+12+9+8+1,
 19+14+12+10+8+1, 19+15+8+1, 19+15+9+8+1, 19+15+10+8+1, 19+15+11+8+1, 19+15+11+9+8+1, 19+15+11+10+8+1, 19+15+12+8+1, 19+15+12+9+8+1, 19+15+12+10+8+1, 19+16+8+1, 19+16+9+8+1,
 19+16+10+8+1, 19+16+11+8+1, 19+16+11+9+8+1, 19+16+11+10+8+1, 19+16+12+8+1, 19+16+12+9+8+1, 19+16+12+10+8+1, 19+16+13+8+1, 19+16+13+9+8+1, 19+16+13+11+8+1, 19+16+13+11+9+8+1,
 19+16+13+11+10+8+1, 19+16+13+12+8+1, 19+16+13+12+9+8+1, 19+16+13+12+10+8+1, 19+16+14+8+1, 19+16+14+9+8+1, 19+16+14+11+8+1, 19+16+14+11+9+8+1, 19+16+14+11+10+8+1, 19+16+14+12+8+1,
 19+16+14+12+9+8+1, 19+16+14+12+10+8+1, 19+16+15+8+1, 19+16+15+9+8+1, 19+16+15+10+8+1, 19+16+15+11+8+1, 19+16+15+11+9+8+1, 19+16+15+11+10+8+1, 19+16+15+12+8+1, 19+16+15+12+9+8+1,
 19+16+15+12+10+8+1, 19+17+8+1, 19+17+9+8+1, 19+17+10+8+1, 19+17+11+8+1, 19+17+11+9+8+1, 19+17+11+10+8+1, 19+17+12+8+1, 19+17+12+9+8+1, 19+17+12+10+8+1, 19+17+13+8+1, 19+17+13+9+8+1, 19+17+13+11+8+1, 19+17+13+11+9+8+1,
 19+17+13+11+10+8+1, 19+17+13+12+8+1, 19+17+13+12+9+8+1, 19+17+13+12+10+8+1, 19+17+14+8+1, 19+17+14+9+8+1, 19+17+14+11+8+1, 19+17+14+11+9+8+1, 19+17+14+11+10+8+1, 19+17+14+12+8+1, 19+17+14+12+9+8+1, 19+17+14+12+10+8+1, 19+17+15+8+1, 19+17+15+9+8+1, 19+17+15+10+8+1, 19+17+15+11+8+1, 19+17+15+11+9+8+1, 19+17+15+11+10+8+1, 19+17+15+12+8+1, 19+17+15+12+9+8+1, 19+17+15+12+10+8+1, 20+1, 20+2+1, 20+3+1, 20+4+1, 20+4+2+1, 20+4+3+1, 20+5+1, 20+5+2+1, 20+5+3+1, 20+6+1, 20+6+2+1, 20+6+3+1, 20+6+4+1, 20+6+4+2+1, 20+6+4+3+1, 20+6+5+1, 20+6+5+2+1, 20+6+5+3+1, 20+7+1, 20+7+2+1, 20+7+3+1, 20+7+4+1, 20+7+4+2+1, 20+7+4+3+1, 20+7+5+1, 20+7+5+2+1, 20+7+5+3+1, 20+7+6+1, 20+7+6+2+1, 20+7+6+3+1, 20+7+6+4+1, 20+7+6+4+2+1, 20+7+6+4+3+1, 20+7+6+5+1, 20+7+6+5+2+1, 20+7+6+5+3+1, 20+8+1, 20+9+8+1, 20+10+8+1, 20+11+8+1, 20+11+9+8+1, 20+11+10+8+1, 20+12+8+1, 20+12+9+8+1, 20+12+10+8+1, 20+13+8+1, 20+13+9+8+1, 20+13+11+8+1, 20+13+11+9+8+1, 20+13+11+10+8+1, 20+13+12+8+1, 20+13+12+9+8+1, 20+13+12+10+8+1, 20+14+8+1, 20+14+9+8+1, 20+14+11+8+1, 20+14+11+9+8+1, 20+14+11+10+8+1, 20+14+12+8+1, 20+14+12+9+8+1, 20+14+12+10+8+1, 20+15+8+1, 20+15+9+8+1, 20+15+10+8+1, 20+15+11+8+1, 20+15+11+9+8+1, 20+15+11+10+8+1, 20+15+12+8+1, 20+15+12+9+8+1, 20+15+12+10+8+1, 20+16+8+1, 20+16+9+8+1, 20+16+10+8+1, 20+16+11+8+1, 20+16+11+9+8+1, 20+16+11+10+8+1, 20+16+12+8+1, 20+16+12+9+8+1, 20+16+12+10+8+1, 20+16+13+8+1, 20+16+13+9+8+1, 20+16+13+11+8+1, 20+16+13+11+9+8+1, 20+16+13+11+10+8+1, 20+16+13+12+8+1, 20+16+13+12+9+8+1, 20+16+13+12+10+8+1,

ES 2 709 985 T3

20+16+13+12+10+8+1, 20+16+14+8+1, 20+16+14+9+8+1, 20+16+14+11+8+1, 20+16+14+11+9+8+1,
 20+16+14+11+10+8+1, 20+16+14+12+8+1, 20+16+14+12+9+8+1, 20+16+14+12+10+8+1, 20+16+15+8+1,
 20+16+15+9+8+1, 20+16+15+10+8+1, 20+16+15+11+8+1, 20+16+15+11+9+8+1, 20+16+15+11+10+8+1,
 20+16+15+12+8+1, 20+16+15+12+9+8+1, 20+16+15+12+10+8+1, 20+17+8+1, 20+17+9+8+1, 20+17+10+8+1,
 5 20+17+11+8+1, 20+17+11+9+8+1, 20+17+11+10+8+1, 20+17+12+8+1, 20+17+12+9+8+1, 20+17+12+10+8+1,
 20+17+13+8+1, 20+17+13+9+8+1, 20+17+13+11+8+1, 20+17+13+11+9+8+1, 20+17+13+11+10+8+1,
 20+17+13+12+8+1, 20+17+13+12+9+8+1, 20+17+13+12+10+8+1, 20+17+14+8+1, 20+17+14+9+8+1,
 20+17+14+11+8+1, 20+17+14+11+9+8+1, 20+17+14+11+10+8+1, 20+17+14+12+8+1, 20+17+14+12+9+8+1,
 20+17+14+12+10+8+1, 20+17+15+8+1, 20+17+15+9+8+1, 20+17+15+10+8+1, 20+17+15+11+8+1,
 10 20+17+15+11+9+8+1, 20+17+15+11+10+8+1, 20+17+15+12+8+1, 20+17+15+12+9+8+1, 20+17+15+12+
 10+8+1, 20+18+8+1, 20+18+9+8+1, 20+18+11+8+1, 20+18+11+9+8+1, 20+18+11+10+8+1, 20+18+12+8+1,
 20+18+12+9+8+1, 20+18+12+10+8+1, 20+18+13+8+1, 20+18+13+9+8+1, 20+18+13+11+8+1, 20+18+
 13+11+9+8+1, 20+18+13+11+10+8+1, 20+18+13+12+8+1, 20+18+13+12+9+8+1, 20+18+13+12+10+8+1,
 20+18+14+8+1, 20+18+14+9+8+1, 20+18+14+11+8+1, 20+18+14+11+9+8+1, 20+18+14+11+10+8+1,
 15 20+18+14+12+8+1, 20+18+14+12+9+8+1, 20+18+14+12+10+8+1, 20+18+15+8+1, 20+18+15+9+8+1,
 20+18+15+10+8+1, 20+18+15+11+8+1, 20+18+15+11+9+8+1, 20+18+15+11+10+8+1, 20+18+15+12+8+1,
 20+18+15+12+9+8+1, 20+18+15+12+10+8+1, 20+18+16+8+1, 20+18+16+9+8+1, 20+18+16+10+8+1,
 20+18+16+11+8+1, 20+18+16+11+9+8+1, 20+18+16+11+10+8+1, 20+18+16+12+8+1, 20+18+16+12+9+8+1,
 20+18+16+12+10+8+1, 20+18+16+13+8+1, 20+18+16+13+9+8+1, 20+18+16+13+11+8+1, 20+18+16+13+
 20 11+9+8+1, 20+18+16+13+11+10+8+1, 20+18+16+13+12+8+1, 20+18+16+13+12+9+8+1, 20+18+16+13+12+
 10+8+1, 20+18+16+14+8+1, 20+18+16+14+9+8+1, 20+18+16+14+11+8+1, 20+18+16+14+11+9+8+1, 20+18+16+14+11+10+8+1,
 20+18+16+14+11+10+8+1, 20+18+16+14+12+8+1, 20+18+16+14+12+9+8+1, 20+18+16+14+12+10+8+1,
 20+18+16+15+8+1, 20+18+16+15+9+8+1, 20+18+16+15+10+8+1, 20+18+16+15+11+8+1, 20+18+16+15+11+
 9+8+1, 20+18+16+15+11+10+8+1, 20+18+16+15+12+8+1, 20+18+16+15+12+9+8+1, 20+18+16+15+12+10+
 25 8+1, 20+18+17+8+1, 20+18+17+9+8+1, 20+18+17+10+8+1, 20+18+17+11+8+1, 20+18+17+11+9+8+1,
 20+18+17+11+10+8+1, 20+18+17+12+8+1, 20+18+17+12+9+8+1, 20+18+17+12+10+8+1, 20+18+17+13+8+1,
 20+18+17+13+9+8+1, 20+18+17+13+11+8+1, 20+18+17+13+11+9+8+1, 20+18+17+13+11+10+8+1, 20+18+
 17+13+12+8+1, 20+18+17+13+12+9+8+1, 20+18+17+13+12+10+8+1, 20+18+17+14+8+1, 20+18+17+14+9+
 8+1, 20+18+17+14+11+8+1, 20+18+17+14+11+9+8+1, 20+18+17+14+11+10+8+1, 20+18+17+14+12+8+1,
 30 20+18+17+14+12+9+8+1, 20+18+17+14+12+10+8+1, 20+18+17+15+8+1, 20+18+17+15+9+8+1,
 20+18+17+15+10+8+1, 20+18+17+15+11+8+1, 20+18+17+15+11+9+8+1, 20+18+17+15+11+10+8+1,
 20+18+17+15+12+8+1, 20+18+17+15+12+9+8+1, 20+18+17+15+12+10+8+1, 20+19+8+1, 20+19+9+8+1,
 20+19+10+8+1, 20+19+11+8+1, 20+19+11+9+8+1, 20+19+11+10+8+1, 20+19+12+8+1, 20+19+12+9+8+1,
 20+19+12+10+8+1, 20+19+13+8+1, 20+19+13+9+8+1, 20+19+13+11+8+1, 20+19+13+11+9+8+1,
 35 20+19+13+11+10+8+1, 20+19+13+12+8+1, 20+19+13+12+9+8+1, 20+19+13+12+10+8+1, 20+19+14+8+1,
 20+19+14+9+8+1, 20+19+14+11+8+1, 20+19+14+11+9+8+1, 20+19+14+11+10+8+1, 20+19+14+12+8+1,
 20+19+14+12+9+8+1, 20+19+14+12+10+8+1, 20+19+15+8+1, 20+19+15+9+8+1, 20+19+15+10+8+1,
 20+19+15+11+8+1, 20+19+15+11+9+8+1, 20+19+15+11+10+8+1, 20+19+15+12+8+1, 20+19+15+12+9+8+1,
 20+19+15+12+10+8+1, 20+19+16+8+1, 20+19+16+9+8+1, 20+19+16+10+8+1, 20+19+16+11+8+1, 20+19+
 40 16+11+9+8+1, 20+19+16+11+10+8+1, 20+19+16+12+8+1, 20+19+16+12+9+8+1, 20+19+16+12+10+8+1,
 20+19+16+13+8+1, 20+19+16+13+9+8+1, 20+19+16+13+11+8+1, 20+19+16+13+11+9+8+1, 20+19+16+13+
 11+10+8+1, 20+19+16+13+12+8+1, 20+19+16+13+12+9+8+1, 20+19+16+13+12+10+8+1, 20+19+16+14+8+1,
 20+19+16+14+9+8+1, 20+19+16+14+11+8+1, 20+19+16+14+11+9+8+1, 20+19+16+14+11+10+8+1,
 20+19+16+14+12+8+1, 20+19+16+14+12+9+8+1, 20+19+16+14+12+10+8+1, 20+19+16+15+8+1,
 45 20+19+16+15+9+8+1, 20+19+16+15+10+8+1, 20+19+16+15+11+8+1, 20+19+16+15+11+9+8+1,
 20+19+16+15+11+10+8+1, 20+19+16+15+12+8+1, 20+19+16+15+12+9+8+1, 20+19+16+15+12+10+8+1,
 20+19+17+8+1, 20+19+17+9+8+1, 20+19+17+10+8+1, 20+19+17+11+8+1, 20+19+17+11+9+8+1,
 20+19+17+11+10+8+1, 20+19+17+12+8+1, 20+19+17+12+9+8+1, 20+19+17+12+10+8+1, 20+19+17+13+8+1,
 20+19+17+13+9+8+1, 20+19+17+13+11+8+1, 20+19+17+13+11+9+8+1, 20+19+17+13+11+10+8+1,
 50 20+19+17+13+12+8+1, 20+19+17+13+12+9+8+1, 20+19+17+13+12+10+8+1, 20+19+17+14+8+1,
 20+19+17+14+9+8+1, 20+19+17+14+11+8+1, 20+19+17+14+11+9+8+1, 20+19+17+14+11+10+8+1,
 20+19+17+14+12+8+1, 20+19+17+14+12+9+8+1, 20+19+17+14+12+10+8+1, 20+19+17+15+8+1,
 20+19+17+15+9+8+1, 20+19+17+15+10+8+1, 20+19+17+15+11+8+1, 20+19+17+15+11+9+8+1,
 20+19+17+15+11+10+8+1, 20+19+17+15+12+8+1, 20+19+17+15+12+9+8+1, 20+19+17+15+12+10+8+1, 21+1,
 55 21+2+1, 21+3+1, 21+4+1, 21+4+2+1, 21+4+3+1, 21+5+1, 21+5+2+1, 21+5+3+1, 21+6+1, 21+6+2+1, 21+6+3+1,
 21+6+4+1, 21+6+4+2+1, 21+6+4+3+1, 21+6+5+1, 21+6+5+2+1, 21+6+5+3+1, 21+7+1, 21+7+2+1, 21+7+3+1,
 21+7+4+1, 21+7+4+2+1, 21+7+4+3+1, 21+7+5+1, 21+7+5+2+1, 21+7+5+3+1, 21+7+6+1, 21+7+6+2+1,
 21+7+6+3+1, 21+7+6+4+1, 21+7+6+4+2+1, 21+7+6+4+3+1, 21+7+6+5+1, 21+7+6+5+2+1, 21+7+6+5+3+1,
 21+8+1, 21+9+8+1, 21+10+8+1, 21+11+8+1, 21+11+9+8+1, 21+11+10+8+1, 21+12+8+1, 21+12+9+8+1,
 60 21+12+10+8+1, 21+13+8+1, 21+13+9+8+1, 21+13+11+8+1, 21+13+11+9+8+1, 21+13+11+10+8+1,
 21+13+12+8+1, 21+13+12+9+8+1, 21+13+12+10+8+1, 21+14+8+1, 21+14+9+8+1, 21+14+11+8+1,
 21+14+11+9+8+1, 21+14+11+10+8+1, 21+14+12+8+1, 21+14+12+9+8+1, 21+14+12+10+8+1, 21+15+8+1,
 21+15+9+8+1, 21+15+10+8+1, 21+15+11+8+1, 21+15+11+9+8+1, 21+15+11+10+8+1, 21+15+12+8+1,
 21+15+12+9+8+1, 21+15+12+10+8+1, 21+16+8+1, 21+16+9+8+1, 21+16+10+8+1, 21+16+11+8+1,
 65 21+16+11+9+8+1, 21+16+11+10+8+1, 21+16+12+8+1, 21+16+12+9+8+1, 21+16+12+10+8+1, 21+16+13+8+1,
 21+16+13+9+8+1, 21+16+13+11+8+1, 21+16+13+11+9+8+1, 21+16+13+11+10+8+1, 21+16+13+12+8+1,

ES 2 709 985 T3

- 21+16+13+12+9+8+1, 21+16+13+12+10+8+1, 21+16+14+8+1, 21+16+14+9+8+1, 21+16+14+11+8+1,
 21+16+14+11+9+8+1, 21+16+14+11+10+8+1, 21+16+14+12+8+1, 21+16+14+12+9+8+1,
 21+16+14+12+10+8+1, 21+16+15+8+1, 21+16+15+9+8+1, 21+16+15+10+8+1, 21+16+15+11+8+1,
 21+16+15+11+9+8+1, 21+16+15+11+10+8+1, 21+16+15+12+8+1, 21+16+15+12+9+8+1,
 5 21+16+15+12+10+8+1, 21+17+8+1, 21+17+9+8+1, 21+17+10+8+1, 21+17+11+8+1, 21+17+11+9+8+1,
 21+17+11+10+8+1, 21+17+12+8+1, 21+17+12+9+8+1, 21+17+12+10+8+1, 21+17+13+8+1, 21+17+13+9+8+1,
 21+17+13+11+8+1, 21+17+13+11+9+8+1, 21+17+13+11+10+8+1, 21+17+13+12+8+1, 21+17+13+12+9+8+1,
 21+17+13+12+10+8+1, 21+17+14+8+1, 21+17+14+9+8+1, 21+17+14+11+8+1, 21+17+14+11+9+8+1,
 10 21+17+14+11+10+8+1, 21+17+14+12+8+1, 21+17+14+12+9+8+1, 21+17+14+12+10+8+1, 21+17+15+8+1,
 21+17+15+9+8+1, 21+17+15+10+8+1, 21+17+15+11+8+1, 21+17+15+11+9+8+1, 21+17+15+11+10+8+1,
 21+17+15+12+8+1, 21+17+15+12+9+8+1, 21+17+15+12+10+8+1, 21+18+8+1, 21+18+9+8+1, 21+18+11+8+1,
 21+18+11+9+8+1, 21+18+11+10+8+1, 21+18+12+8+1, 21+18+12+9+8+1, 21+18+12+10+8+1, 21+18+13+8+1,
 21+18+13+9+8+1, 21+18+13+11+8+1, 21+18+13+11+9+8+1, 21+18+13+11+10+8+1, 21+18+13+12+8+1,
 15 21+18+13+12+9+8+1, 21+18+13+12+10+8+1, 21+18+14+8+1, 21+18+14+9+8+1, 21+18+14+11+8+1, 21+18+14+11+9+8+1,
 21+18+14+11+10+8+1, 21+18+14+12+8+1, 21+18+14+12+9+8+1, 21+18+14+12+10+8+1, 21+18+15+8+1,
 21+18+15+9+8+1, 21+18+15+10+8+1, 21+18+15+11+8+1, 21+18+15+11+9+8+1,
 21+18+15+11+10+8+1, 21+18+15+12+8+1, 21+18+15+12+9+8+1, 21+18+15+12+10+8+1, 21+18+16+8+1,
 21+18+16+9+8+1, 21+18+16+10+8+1, 21+18+16+11+8+1, 21+18+16+11+9+8+1, 21+18+16+11+10+8+1,
 21+18+16+12+8+1, 21+18+16+12+9+8+1, 21+18+16+12+10+8+1, 21+18+16+13+8+1, 21+18+16+13+9+8+1,
 20 21+18+16+13+11+8+1, 21+18+16+13+11+9+8+1, 21+18+16+13+11+10+8+1, 21+18+16+13+12+8+1, 21+18+16+13+12+9+8+1,
 21+18+16+14+11+9+8+1, 21+18+16+14+11+10+8+1, 21+18+16+14+11+10+8+1, 21+18+16+14+12+8+1, 21+18+16+14+12+9+8+1,
 21+18+16+14+12+10+8+1, 21+18+16+15+8+1, 21+18+16+15+9+8+1, 21+18+16+15+10+8+1, 21+18+16+15+11+8+1,
 21+18+16+15+11+9+8+1, 21+18+16+15+11+10+8+1, 21+18+16+15+12+8+1, 21+18+16+15+12+9+8+1,
 25 21+18+16+15+12+10+8+1, 21+18+17+8+1, 21+18+17+9+8+1, 21+18+17+10+8+1, 21+18+17+11+8+1,
 21+18+17+11+9+8+1, 21+18+17+11+10+8+1, 21+18+17+12+8+1, 21+18+17+12+9+8+1,
 21+18+17+12+10+8+1, 21+18+17+13+8+1, 21+18+17+13+9+8+1, 21+18+17+13+11+8+1,
 21+18+17+13+11+9+8+1, 21+18+17+13+11+10+8+1, 21+18+17+13+12+8+1, 21+18+17+13+12+9+8+1,
 30 21+18+17+13+12+10+8+1, 21+18+17+14+8+1, 21+18+17+14+9+8+1, 21+18+17+14+11+8+1, 21+18+17+14+11+9+8+1,
 21+18+17+14+11+10+8+1, 21+18+17+14+12+8+1, 21+18+17+14+12+9+8+1, 21+18+17+14+12+10+8+1,
 21+18+17+14+12+10+8+1, 21+18+17+15+8+1, 21+18+17+15+9+8+1, 21+18+17+15+10+8+1,
 21+18+17+15+11+8+1, 21+18+17+15+11+9+8+1, 21+18+17+15+11+10+8+1, 21+18+17+15+12+8+1,
 21+18+17+15+12+9+8+1, 21+18+17+15+12+10+8+1, 21+19+8+1, 21+19+9+8+1, 21+19+10+8+1,
 21+19+11+8+1, 21+19+11+9+8+1, 21+19+11+10+8+1, 21+19+12+8+1, 21+19+12+9+8+1, 21+19+12+10+8+1,
 35 21+19+13+8+1, 21+19+13+9+8+1, 21+19+13+11+8+1, 21+19+13+11+9+8+1, 21+19+13+11+10+8+1, 21+19+13+12+8+1,
 21+19+13+12+8+1, 21+19+13+12+9+8+1, 21+19+13+12+10+8+1, 21+19+14+8+1, 21+19+14+9+8+1, 21+19+14+11+8+1,
 21+19+14+11+9+8+1, 21+19+14+11+10+8+1, 21+19+14+12+8+1, 21+19+14+12+9+8+1, 21+19+14+12+10+8+1,
 21+19+14+12+10+8+1, 21+19+15+8+1, 21+19+15+9+8+1, 21+19+15+10+8+1, 21+19+15+11+8+1,
 21+19+15+11+9+8+1, 21+19+15+11+10+8+1, 21+19+15+12+8+1, 21+19+15+12+9+8+1,
 40 21+19+15+12+10+8+1, 21+19+16+8+1, 21+19+16+9+8+1, 21+19+16+10+8+1, 21+19+16+11+8+1,
 21+19+16+11+9+8+1, 21+19+16+11+10+8+1, 21+19+16+12+8+1, 21+19+16+12+9+8+1,
 21+19+16+12+10+8+1, 21+19+16+13+8+1, 21+19+16+13+9+8+1, 21+19+16+13+11+8+1, 21+19+16+13+11+9+8+1,
 21+19+16+13+11+10+8+1, 21+19+16+13+12+8+1, 21+19+16+13+12+9+8+1, 21+19+16+13+12+10+8+1,
 45 21+19+16+14+8+1, 21+19+16+14+9+8+1, 21+19+16+14+11+8+1, 21+19+16+14+11+9+8+1,
 21+19+16+14+11+10+8+1, 21+19+16+14+12+8+1, 21+19+16+14+12+9+8+1, 21+19+16+14+12+10+8+1,
 21+19+16+15+8+1, 21+19+16+15+9+8+1, 21+19+16+15+10+8+1, 21+19+16+15+11+8+1, 21+19+16+15+11+9+8+1,
 21+19+16+15+11+10+8+1, 21+19+16+15+12+8+1, 21+19+16+15+12+9+8+1, 21+19+16+15+12+10+8+1,
 21+19+17+8+1, 21+19+17+9+8+1, 21+19+17+10+8+1, 21+19+17+11+8+1, 21+19+17+11+9+8+1,
 50 21+19+17+11+10+8+1, 21+19+17+12+8+1, 21+19+17+12+9+8+1, 21+19+17+12+10+8+1, 21+19+17+13+8+1,
 21+19+17+13+9+8+1, 21+19+17+13+11+8+1, 21+19+17+13+11+9+8+1, 21+19+17+13+11+10+8+1, 21+19+17+13+12+8+1,
 21+19+17+13+12+9+8+1, 21+19+17+13+12+10+8+1, 21+19+17+14+8+1, 21+19+17+14+9+8+1, 21+19+17+14+11+8+1,
 21+19+17+14+11+9+8+1, 21+19+17+14+11+10+8+1, 21+19+17+14+12+8+1, 21+19+17+14+12+9+8+1,
 21+19+17+14+12+10+8+1, 21+19+17+15+8+1, 21+19+17+15+9+8+1, 21+19+17+15+10+8+1, 21+19+17+15+11+8+1,
 21+19+17+15+11+9+8+1, 21+19+17+15+11+10+8+1, 21+19+17+15+12+8+1, 21+19+17+15+12+9+8+1,
 55 21+19+17+15+12+10+8+1, 22+1 y 23+1;

en la lista anterior, los números se refieren a las realizaciones de acuerdo con la numeración proporcionada anteriormente en el presente documento, mientras que “+” indica la dependencia de otra realización. Las diferentes realizaciones individualizadas están separadas por comas. En otras palabras, “4+2+1”, por ejemplo, se refiere a la realización 4) que depende de la realización 2), que depende de la realización 1), es decir la realización “4+2+1” corresponde a los compuestos de la realización 1) limitada a su vez por las características de las realizaciones 2) y 4).

Cuando se emplea la forma plural para compuestos, sales, composiciones farmacéuticas, enfermedades o similares, la misma pretende aludir también a un único compuesto, sal, composición farmacéutica, enfermedad o similar.

Debe entenderse que cualquier referencia a un compuesto de Fórmula (I) como se define en una cualquiera de las realizaciones 1) a 24) también se refiere a las sales (y especialmente las sales farmacéuticamente aceptables) de dichos compuestos, según sea apropiado y conveniente.

5 La expresión "sales farmacéuticamente aceptables" se refiere a sales que conservan la actividad biológica deseada del compuesto en cuestión y presentan mínimos efectos toxicológicos indeseados. Dichas sales incluyen sales de adición de ácidos y/o bases orgánicas o inorgánicas, dependiendo de la presencia de grupos básicos y/o ácidos en el compuesto en cuestión. Para referencias, véase, por ejemplo, '*Handbook of Pharmaceutical Salts. Properties, Selection and Use*', P. Heinrich Stahl, Camille G. Wermuth (Eds.), Wiley-VCH, 2008 y '*Pharmaceutical Salts and Co-crystals*', Johan Wouters y Luc Quéré (Eds.), RSC Publishing, 2012.

10 La presente invención también incluye compuestos de Fórmula (I) marcados isotópicamente, especialmente marcados con ^2H (deuterio), compuestos que son idénticos a los compuestos de Fórmula (I), excepto porque uno o más átomos han sido reemplazados, cada uno, por un átomo que tiene el mismo número atómico, pero una masa atómica diferente de la masa atómica que se encuentra por lo general en la naturaleza. Los compuestos de Fórmula (I) marcados isotópicamente, marcados especialmente con ^2H (deuterio), y las sales de los mismos, están incluidos en el ámbito de la presente invención. La sustitución de hidrógeno por el isótopo más pesado ^2H (deuterio) puede conducir a una mayor estabilidad metabólica, con el resultado, por ejemplo, de un incremento de la vida media *in vivo* o una reducción de los requerimientos de dosis, o puede conducir a una inhibición reducida de las enzimas del 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 marcados isotópicamente, o están marcados solamente con uno o más átomos de deuterio. En una realización subordinada, los compuestos de Fórmula (I) no están marcados isotópicamente en absoluto. Los compuestos de Fórmula (I) marcados isotópicamente pueden prepararse de manera análoga a los procedimientos que se describirán a continuación en el presente documento, aunque usando la variación isotópica apropiada de los reactivos o materiales de partida adecuados.

20 Siempre que se use la palabra "entre" para describir un intervalo numérico, debe interpretarse que los puntos extremos del intervalo indicado están incluidos explícitamente en el intervalo. Por ejemplo: si se dice que un intervalo de temperatura se encuentra entre 40 °C y 80 °C, esto significa que los puntos extremos 40 °C y 80 °C están incluidos en el intervalo; o si una variable está definida como un número entero entre 1 y 4, esto significa que la variable es el número entero 1, 2, 3, o 4.

25 Excepto que se use con respecto a temperaturas, el término "aproximadamente" (o como alternativa "alrededor de") colocado antes de un valor numérico "X" se refiere, en la presente solicitud, a un intervalo que se prolonga desde X menos el 10 % de X hasta X más el 10 % de X, y preferentemente a un intervalo que se prolonga desde X menos el 5 % de X hasta X más el 5 % de X. En el caso particular de las temperaturas, el término "aproximadamente" (o como alternativa "alrededor de") colocado antes de una temperatura "Y", se refiere, en la presente solicitud, a un intervalo que se prolonga desde la temperatura Y menos 10 °C hasta Y más 10 °C, y preferentemente a un intervalo que se prolonga desde Y menos 5 °C hasta Y más 5 °C. Por otro lado, la expresión "temperatura ambiente", como se usa en el presente documento, se refiere a una temperatura de aproximadamente 25 °C.

30 Los compuestos de Fórmula (I) como se definen en una cualquiera de las realizaciones 1) a 24) y las sales farmacéuticamente aceptables de los mismos pueden usarse como medicamentos, por ejemplo, en forma de composiciones farmacéuticas para la administración enteral (tal como especialmente oral) o parenteral (que incluye aplicación tópica o inhalación).

35 La producción de las composiciones farmacéuticas puede efectuarse de una manera que sea familiar para cualquier experto en la materia (véase, por ejemplo, Remington, *The Science and Practice of Pharmacy*, 21.^a Edición (2005), Parte 5, "*Pharmaceutical Manufacturing*" [publicada por Lippincott Williams y Wilkins]) poniendo los compuestos de Fórmula (I) descritos o las sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, opcionalmente en combinación con otras sustancias terapéuticamente valiosas, en una forma de administración galénica junto con materiales de vehículo sólidos o líquidos, inertes, atóxicos, adecuados y terapéuticamente compatibles y, si se desea, adyuvantes farmacéuticos de uso habitual.

40 La presente invención también se refiere a un procedimiento para la prevención o el tratamiento de una enfermedad o un trastorno mencionados en el presente documento, que comprende administrar a un sujeto una cantidad farmacéuticamente activa de un compuesto de Fórmula (I) como se define en una cualquiera de las realizaciones 1) a 24).

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

55 Para evitar dudas, si se describen compuestos como útiles para la prevención o el tratamiento de determinadas enfermedades, dichos compuestos también son adecuados para su uso en la preparación de un medicamento para la prevención o el tratamiento de dichas enfermedades.

Otro aspecto de la invención se refiere a un procedimiento para la prevención o el tratamiento de una enfermedad o un trastorno que se mencionan a continuación en un paciente que comprende la administración a dicho paciente de una cantidad farmacéuticamente activa de un compuesto de Fórmula (I) como se define en una cualquiera de las realizaciones 1) a 24) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

- 5 Los compuestos de acuerdo con la Fórmula (I) como se definen en una cualquiera de las realizaciones 1) a 24), o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, son útiles para la prevención o el tratamiento de trastornos relativos a una disfunción del receptor CXCR3 o disfunción de los ligandos que señalizan a través de CXCR3.

Dichos trastornos relativos a una disfunción del receptor CXCR3 o sus ligandos son enfermedades o trastornos donde se necesita un modulador de un receptor CXCR3 humano. Los trastornos mencionados anteriormente pueden definirse, en particular, como que comprenden trastornos autoinmunitarios, enfermedades inflamatorias, enfermedades infecciosas, rechazo de trasplante, fibrosis, trastornos neurodegenerativos y cáncer.

15 Los trastornos autoinmunitarios pueden definirse como que comprenden artritis reumatoide (AR), esclerosis múltiple (EM), enfermedad inflamatoria intestinal (EII, que comprende enfermedad de Crohn y colitis ulcerosa), lupus eritematoso sistémico (LES), psoriasis, artritis psoriásica, nefritis lúpica, cistitis intersticial, enfermedad celiaca, síndrome antifosfolípido, tiroiditis tal como tiroiditis de Hashimoto, tiroiditis linfocítica, miastenia grave, diabetes de tipo I, uveítis, epiescleritis, escleritis, enfermedad de Kawasaki, uveo-retinitis, uveítis posterior, uveítis asociada a la enfermedad de Behcet, síndrome de uveomeningitis, encefalomielitis alérgica, enfermedades atópicas tales como rinitis, conjuntivitis, dermatitis, y enfermedades autoinmunitarias postinfecciosas que incluyen fiebre reumática y glomerulonefritis postinfecciosa.

20 Las enfermedades inflamatorias pueden definirse como que comprenden asma, EPOC, aterosclerosis, miocarditis, síndrome de ojo seco (que comprende síndrome de ojo seco de Sjögren), miopatías (que comprenden miopatías inflamatorias), sarcoidosis, hipertensión arterial pulmonar, especialmente asociada a sarcoidosis y obesidad.

Las enfermedades infecciosas pueden definirse como que comprenden enfermedades mediadas por diversos agentes infecciosos y complicaciones producto de las mismas, tales como malaria, malaria cerebral, lepra, tuberculosis, gripe, toxoplasma gondii, dengue, hepatitis B y C, herpes simple, leishmaniasis, clamidia trachomatis, enfermedad de Lyme, virus del Nilo Occidental.

25 El rechazo de trasplante puede definirse como que comprende rechazo de órganos trasplantados tales como riñón, hígado, corazón, pulmón, páncreas, córnea y piel; enfermedades de injerto contra huésped; y vasculopatía crónica de aloinjerto.

30 La fibrosis puede definirse como que comprende cirrosis hepática (que comprende cirrosis biliar primaria (CBP) y hepatitis autoinmunitaria), fibrosis pulmonar idiopática, fibrosis renal, fibrosis de endomiocardio, esclerosis sistémica y artrofibrosis.

Los trastornos neurodegenerativos pueden definirse como que comprenden neurodegeneración y afecciones que implican la muerte neuronal, tales como esclerosis múltiple (que incluyen esclerosis múltiple con recaídas y remisiones y esclerosis múltiple progresiva), enfermedad de Alzheimer, enfermedad de Parkinson, corea de Huntington, demencia asociada al VIH, neurodegeneración mediada por priones, epilepsia, ictus, isquemia cerebral, parálisis cerebral, neuromielitis óptica, síndrome clínico aislado, enfermedad de Alpers, esclerosis lateral amiotrófica (ELA), demencia senil, demencia con cuerpos de Lewy, síndrome de Rett, traumatismo de la médula espinal, lesión cerebral traumática, neuralgia del trigémino, polineuropatía desmielinizante inflamatoria crónica, síndrome de Guillain-Barré, narcolepsia, neuralgia glossofaríngea, deterioro cognitivo leve, deterioro cognitivo, atrofia muscular espinal y malaria cerebral.

El cáncer puede definirse como que comprende todas las clases de cáncer, tales como cáncer de intestino grueso, cáncer rectal, cáncer de mama, cáncer de pulmón, cáncer de pulmón no microcítico, cáncer de próstata, cáncer de esófago, cáncer de estómago, cáncer de hígado, cáncer de los conductos biliares, cáncer de bazo, cáncer de riñón, cáncer de vejiga urinaria, cáncer de útero, cáncer de ovario, cáncer del cuello del útero, cáncer testicular, cáncer de tiroides, cáncer de páncreas, tumor cerebral, tumor hematológico, adenoma basófilo, prolactinoma, hiperprolactinemia, adenomas, cáncer de endometrio, cáncer de colon, leucemia linfocítica crónica (LLC) y, especialmente, la propagación metastásica de estos cánceres.

50 Especialmente, los compuestos de Fórmula (I) de acuerdo con una cualquiera de las realizaciones 1) a 24), o las sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, son adecuados para la prevención o el tratamiento de enfermedades seleccionadas entre uno, varios o la totalidad de los siguientes grupos de enfermedades y trastornos:

- 1) Trastornos autoinmunitarios seleccionados entre artritis reumatoide (AR), esclerosis múltiple (EM), enfermedad inflamatoria intestinal (EII, que comprende enfermedad de Crohn y colitis ulcerosa), lupus eritematoso sistémico (LES), psoriasis, nefritis lúpica y diabetes de tipo I;
- 55 2) Enfermedades inflamatorias seleccionadas entre EPOC, síndrome de ojo seco (que comprende síndrome de ojo seco de Sjögren), miopatías (que comprenden miopatías inflamatorias) y sarcoidosis;

3) Rechazo de trasplante seleccionado entre enfermedades de injerto contra huésped;

4) Fibrosis seleccionada entre cirrosis hepática (que comprende cirrosis biliar primaria (CBP) y hepatitis autoinmunitaria); y

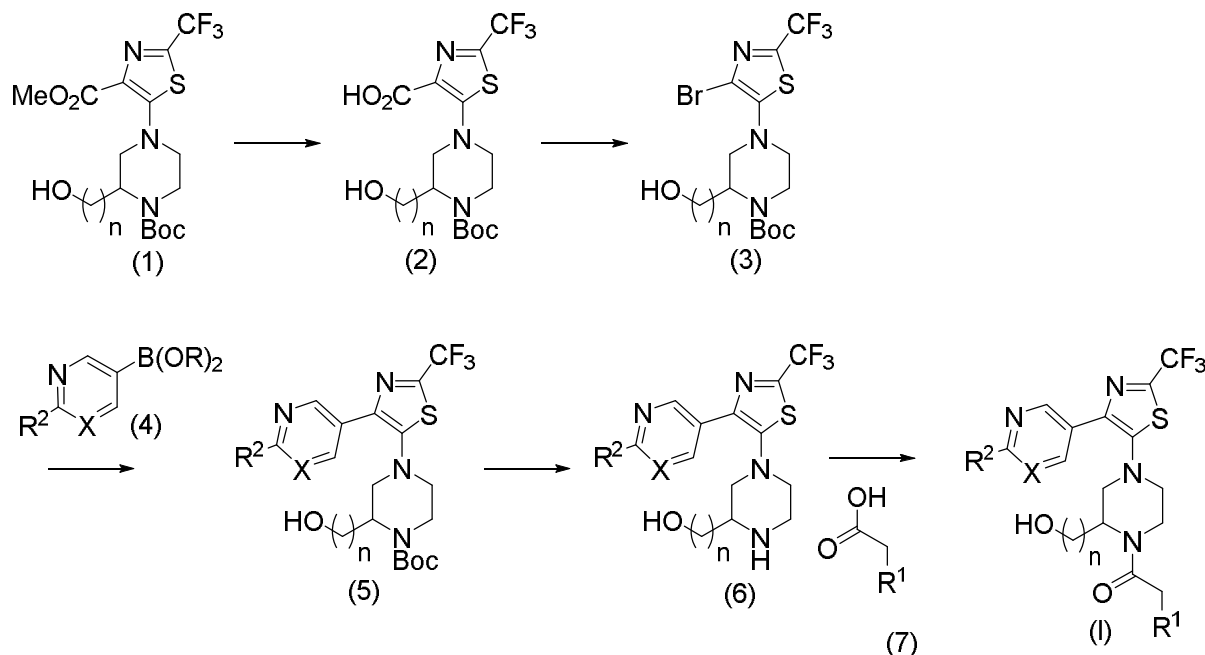
5) Trastornos neurodegenerativos seleccionados entre síndrome de Guillain-Barré.

5 Mucho más preferentemente, los compuestos de Fórmula (I) de acuerdo con una cualquiera de las realizaciones 1) a 24), o las sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, son adecuados para el tratamiento de enfermedades seleccionadas entre artritis reumatoide, esclerosis múltiple, neuromielitis óptica, enfermedad inflamatoria intestinal, enfermedad de Crohn, colitis ulcerosa, lupus eritematoso sistémico, psoriasis, artritis psoriásica, nefritis lúpica, cistitis intersticial, enfermedad celiaca, miastenia grave, diabetes de tipo I, uveítis, asma, enfermedad pulmonar obstructiva crónica, aterosclerosis, miocarditis, miopatías inflamatorias, enfermedad de ojo seco, sarcoidosis, gripe, malaria cerebral, rechazo de trasplante, cirrosis hepática, esclerosis sistémica, hipertensión arterial pulmonar, neurodegeneración, enfermedad de Alzheimer, demencia asociada al VIH, corea de Huntington, síndrome de Guillain-Barré, polineuropatía desmielinizante inflamatoria crónica, tumor cerebral, cáncer de colon, cáncer de mama o propagación metastásica del cáncer.

15 Preparación de compuestos de Fórmula (I)

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 la presente invención pueden prepararse a partir de materiales de partida disponibles en el mercado o conocidos, de acuerdo con los procedimientos que se describen en la parte experimental, mediante procedimientos análogos o de acuerdo con la secuencia de reacciones general que se esbozan a continuación, en la que n, X, R¹ y R² son como se definen para la Fórmula (I). Otras abreviaturas que se usan en el presente documento se definen de manera explícita, o son como se definen en la sección experimental. En algunos casos, los grupos genéricos R¹ y R² podrían ser incompatibles con el conjunto ilustrado en los esquemas a continuación y, en consecuencia, requerirán el uso de grupos protectores (GP). El uso de grupos protectores es bien conocido en la técnica (véase, por ejemplo, "Protective Groups in Organic Synthesis", T.W. Greene, P.G.M. Wuts, Wiley-Interscience, 1999). A los efectos de este análisis, se dará por hecho que dichos grupos protectores, en tanto necesarios, están en su lugar. Los compuestos obtenidos también pueden convertirse en sales, especialmente sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, de una manera conocida por sí misma.

Vías generales de preparación:

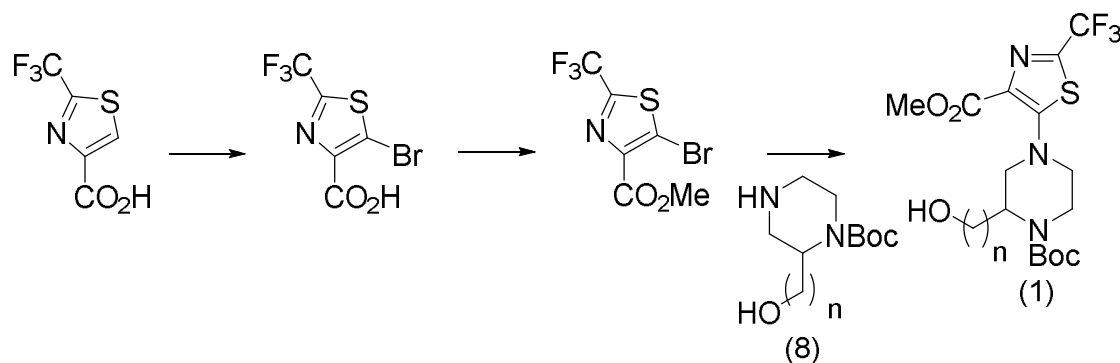


Esquema 1

Pueden prepararse compuestos de Fórmula (I) a partir del compuesto intermedio (1), que se saponifica en condiciones convencionales (por ejemplo, NaOH ac. en MeOH), para producir compuestos de estructura (2) (Esquema 1). El grupo de ácido carboxílico en el compuesto de estructura (2) se convierte en el correspondiente bromo (3) usando (diacetoxiyodo)benceno y LiBr en THF a TA. El acoplamiento Suzuki puede realizarse usando un

35

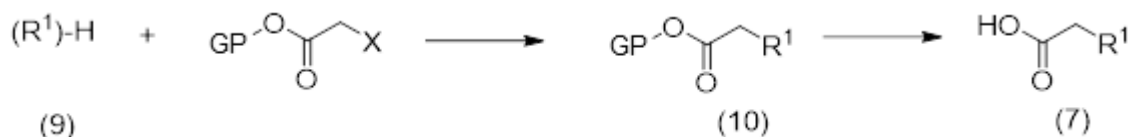
compañero de acoplamiento de estructura (4), en el que R representa hidrógeno o alquilo(C₁₋₄), usando condiciones convencionales para una reacción de Suzuki, por ejemplo, usando una base adecuada tal como Na₂CO₃ ac., un catalizador de paladio adecuado tal como Pd(PPh₃)₂Cl₂, y un disolvente adecuado tal como MeCN, preferentemente a una temperatura de aproximadamente 80 °C. El grupo protector Boc del compuesto intermedio obtenido (5) puede escindirse posteriormente en condiciones ácidas, preferentemente usando HCl en un disolvente adecuado tal como dioxano y a una temperatura de aproximadamente TA para proporcionar el compuesto de estructura (6). Pueden obtenerse compuestos de Fórmula (I) en una etapa final mediante un acoplamiento de amida con un derivado de ácido carboxílico (7) usando procedimientos convencionales de acoplamiento de péptidos tales como HATU, en presencia de una base adecuada tal como DIPEA o NEt₃ y en un disolvente adecuado tal como DCM o DMF, preferentemente a una temperatura de aproximadamente TA.



Esquema 2

Pueden sintetizarse compuestos de estructura (1) siguiendo la secuencia de reacción esbozada en el Esquema 2. Se trata ácido 2-(trifluorometil)tiazol-4-carboxílico disponible en el mercado con n-butil litio y bromo en THF a una temperatura de aproximadamente -78 °C. El compuesto bromado resultante puede esterificarse usando ácido sulfúrico concentrado en MeOH y calentando a una temperatura de aproximadamente 70 °C. La sustitución nucleófila aromática usando derivados de piperazina disponibles en el mercado (8), en presencia de una base adecuada tal como DIPEA, en un disolvente adecuado tal como MeCN, y a una temperatura de aproximadamente 80 °C proporciona los compuestos de estructura (1).

Los compuestos de Fórmula (7) están disponibles en el mercado, o pueden sintetizarse siguiendo la vía que se muestra en el Esquema 3.



Esquema 3

Un compuesto de estructura (9) puede alquilarse usando un derivado de ácido acético de fórmula X-CH₂-COO(GP), en el que X es un grupo saliente tal como bromo y GP es un grupo protector adecuado para una función ácida (por ejemplo, bencilo), en presencia de una base tal como Cs₂CO₃ o NaH, en un disolvente adecuado tal como MeCN o THF, y a una temperatura de aproximadamente TA o 0 °C, respectivamente.

La desprotección del compuesto intermedio (10), tal como la desprotección de bencilo en H₂, usando Pd/C como catalizador y EtOH como disolvente a una temperatura de aproximadamente TA, conduce al compuesto de estructura (7). Como alternativa, un grupo *tert*-butilo como grupo protector GP en el compuesto intermedio (10) puede retirarse por tratamiento con HCl en dioxano a una temperatura de aproximadamente TA. Otros grupos protectores adecuados de la función ácida y los procedimientos de protección y desprotección son bien conocidos por el experto en la materia (véase especialmente "Protective Groups in Organic Synthesis", Greene T. W. y Wuts P. G. M., Wiley-Interscience, 1999).

Si no se encuentra disponible en el mercado, un compuesto de estructura (9) en el que R¹ representa un derivado de 1*H*-1,2,4-triazol disustituido tal como, por ejemplo, 3-etil-5-metil-1*H*-[1,2,4]triazol puede prepararse por condensación de un imidato (por ejemplo, etilacetimidato) con una hidrazida de ácido carboxílico (por ejemplo, hidrazida de ácido propanoico).

Los compuestos de estructura (4) están disponibles en el mercado o pueden prepararse análogamente a los procedimientos conocidos por el experto en la materia, tal como la reacción del respectivo derivado de 5-bromopirimidina o 3-bromo-piridina con borato de triisopropilo y *n*-BuLi en THF y tolueno a una temperatura de aproximadamente -78 °C.

- 5 Cuando los compuestos de Fórmula (I) se obtienen en forma de mezclas de enantiómeros, los enantiómeros pueden separarse usando procedimientos conocidos por el experto en la materia: por ejemplo, mediante la formación y separación de sales diastereoméricas o mediante HPLC en una fase estacionaria quiral tal como una columna Daicel ChiralPak IC (5 µm). Las condiciones típicas de HPLC quiral son una mezcla isocrática de eluyente A (EtOH o *i*PrOH, en presencia o ausencia de una amina tal como NEt₃ o DEA) y eluyente B (hexano o MeCN), a un caudal de
10 0,8 a 16 ml/min.

Sección experimental:

Abreviaturas (como se usan en el presente documento y en la descripción anterior):

	ac.	acuoso o acuosa
	Boc	<i>tert</i> -butiloxicarbonilo
15	BSA	albúmina de suero bovino
	Bu	butilo
	CC	cromatografía en columna en gel de sílice
	CHO	ovario de hámster chino
	VC	volumen de columna
20	d	día o días
	DCM	diclorometano
	DEA	dietilamina
	DIPEA	<i>N</i> -etil-diisopropilamina
	DMF	dimetilformamida
25	DMSO	dimetilsulfóxido
	EA	acetato de etilo
	EDTA	ácido etilendiaminotetraacético
	EGTA	ácido etilenglicol tetraacético
	Et	etilo
30	FBS	suero bovino fetal
	FLIPR	lector de placas de formación de imágenes fluorescentes
	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
35	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-metilaminoxan-2-il]oxi-2-hidroxiciclohexil]oxi-2-(1-hidroxietil)oxano-3,4-diol
	h	hora u horas
	HATU	2-(7-aza-1H-benzotriazol-1-il)-1,1,3,3-tetrametiluronio
	Hep	heptanos
	HEPES	ácido 4-(2-hidroxietil)-piperazin-1-etansulfónico
40	AV	alto vacío
	HPLC	cromatografía líquida de alto rendimiento
	<i>i</i> Pr	<i>iso</i> -propilo
	CL	cromatografía líquida
	m	múltiple
45	M	molaridad [mol l ⁻¹]
	Me	metilo
	EM	espectrometría de masa
	min.	minuto o minutos
	RMN	espectroscopía de resonancia magnética nuclear
50	org.	orgánico u orgánica
	PBS	solución salina tamponada con fosfato
	Pd/C	paladio sobre carbono
	GP	grupo protector
	Ph	fenilo
55	Prep.	preparativo o preparativa
	rpm	revoluciones por minuto
	TA	temperatura ambiente
	s	singulete
	sat.	saturado o saturada
60	seg.	segundo o segundos
	TFA	ácido trifluoroacético
	THF	tetrahidrofurano
	CCF	cromatografía en capa fina

t_R tiempo de retención
UPLC cromatografía líquida de ultra alto rendimiento

I. Química

5 Los siguientes ejemplos ilustran la preparación de compuestos biológicamente activos de la invención, sin limitar su ámbito en absoluto.

General: Todas las temperaturas se establecen en grados Celsius (°C). A menos que se indique otra cosa, las reacciones tienen lugar a TA en una atmósfera de argón y en un matraz de fondo redondo seco a llama equipado con una barra de agitación magnética.

Procedimientos de caracterización utilizados:

10 Los tiempos de retención de CL-EM se obtuvieron usando las siguientes condiciones de elución:

I) CL-EM (A):

15 Columna Zorbax SB-Aq, 3,5 μm , 4,6 x 50 mm, termostatzada a 40 °C. Los dos disolventes de elución fueron los siguientes: disolvente A = agua + TFA al 0,04 %; disolvente B = MeCN. El caudal del eluyente fue de 4,5 ml/min y las características de la proporción de la mezcla de elución en función del tiempo t desde el inicio de la elución se resumen en la siguiente tabla (se usó un gradiente lineal entre dos puntos temporales consecutivos):

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

II) CL-EM (B):

20 Se usó una columna Acquity UPLC HSS T3 C18, 1,8 μm , 2,1 x 50 mm de DI, de Waters, termostatzada en el Administrador de Columna de UPLC Acquity (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 del eluyente fue de 1 ml/min y las características de la proporción de la mezcla de elución en función del tiempo t desde el inicio de la elución se resumen en la siguiente tabla (se usó un gradiente lineal entre dos puntos temporales 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

III) CL-EM (C):

25 Se usó una columna Acquity UPLC CSH C18, 1,7 μm , 2,1 x 50 mm de DI, de Waters, termostatzada en el Administrador de Columna de UPLC Acquity (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 del eluyente fue de 1 ml/min y las características de la proporción de la mezcla de elución en función del tiempo t desde el inicio de la elución se resumen en la siguiente tabla (se usó un gradiente lineal entre dos puntos temporales 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

30 La pureza y la identidad del compuesto se confirmaron adicionalmente por espectroscopía de RMN (Bruker Avance II 400 MHz Ultrashield™ o Bruker Ascend™ 500 equipada con una criosonda de DCH de 5 mm), ¹H (400 MHz o 500 MHz), ¹⁹F (376 MHz). Los desplazamientos químicos se notifican en partes por millón (ppm) con respecto a tetrametilsilano (TMS) o triclorofluorometano, y las multiplicidades se proporcionan como s (singulete) o m (multiplete).

Procedimientos de CL-EM preparativa utilizados:

Las purificaciones por CL-EM preparativa se realizaron usando las condiciones que se describen a continuación.

35 I) CL-EM preparativa (I):

40 Se usó una columna X-Bridge (Waters C18, 10 μm OBD, 30 x 75 mm). Los dos disolventes de elución fueron los siguientes: disolvente A = agua + NH₄OH al 0,5 % (25 %); disolvente B = MeCN. El caudal del eluyente fue de 75 ml/min y las características de la proporción de la mezcla de elución en función del tiempo t desde el inicio de la elución se resumen en las tablas a continuación (se usó un gradiente lineal entre dos puntos temporales consecutivos):

ES 2 709 985 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

II) CL-EM preparativa (II):

- 5 Se usó una columna X-Bridge (Waters C18, 10 µm OBD, 30 x 75 mm). Los dos disolventes de elución fueron los siguientes: disolvente A = agua + NH₄OH al 0,5 % (25 %); disolvente B = MeCN. El caudal del eluyente fue de 75 ml/min y las características de la proporción de la mezcla de elución en función del tiempo t desde el inicio de la elución se resumen en las tablas a continuación (se usó un gradiente lineal entre dos puntos temporales 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):

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

t (min)	0	0,01	3,5	6,0	6,2	6,6
Disolvente A (%)	70	70	5	5	70	70
Disolvente B (%)	30	30	95	95	30	30

IV) CL-EM preparativa (IV):

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

V) CL-EM preparativa (V):

- 20 Se usó una columna X-Bridge (Waters C18, 10 µm OBD, 30 x 75 mm). Los dos disolventes de elución fueron los siguientes: disolvente A = agua + NH₄OH al 0,5 % (25 %); disolvente B = MeCN. El caudal del eluyente fue de 75 ml/min y las características de la proporción de la mezcla de elución en función del tiempo t desde el inicio de la elución se resumen en las tablas a continuación (se usó un gradiente lineal entre dos puntos temporales consecutivos):

t (min)	0	0,01	3,5	6,0	6,2	6,6
Disolvente A (%)	70	70	5	5	70	70
Disolvente B (%)	30	30	95	95	30	30

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

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

t (min)	0	0,01	3	4,0	6,0	6,2	6,6
Disolvente A (%)	95	95	50	5	5	95	95
Disolvente B (%)	5	5	50	95	95	5	5

Procedimientos de HPLC quiral preparativa utilizados:

Las purificaciones por HPLC quiral preparativa se realizaron usando las condiciones que se describen a continuación.

I) HPLC quiral preparativa (I):

- 5 Se usó una columna ChiralPak IB (5 µm, 30 x 250 mm). El disolvente de elución fue Hep/EtOH/DEA 50/50/0,1, ejecución durante 10 min y a un caudal de 16 ml/min.

II) HPLC quiral preparativa (II):

Se usó una columna ChiralPak IB (5 µm, 20 x 250 mm). El disolvente de elución fue Hep/EtOH 50/50, ejecución durante 8,7 min y a un caudal de 19 ml/min.

10 III) HPLC quiral preparativa (III):

Se usó una columna (R,R) Whelk-01 (10 µm, 50 x 250 mm). El disolvente de elución fue Hep/EtOH 70/30, ejecución durante 16,3 min y a un caudal de 100 ml/min.

IV) HPLC quiral preparativa (IV):

- 15 Se usó una columna ChiralPak IB (5 µm, 30 x 250 mm). El disolvente de elución fue Hep/EtOH 70/30, ejecución durante 11,8 min y a un caudal de 34 ml/min.

V) HPLC quiral preparativa (V):

Se usó una columna ChiralPak IB (5 µm, 30 x 250 mm). El disolvente de elución fue Hep/EtOH 50/50, ejecución durante 7,6 min y a un caudal de 34 ml/min.

VI) HPLC quiral preparativa (VI):

- 20 Se usó una columna ChiralPak IB (5 µm, 30 x 250 mm). El disolvente de elución fue Hep/EtOH 60/40, ejecución durante 9 min y a un caudal de 40 ml/min.

VII) HPLC quiral preparativa (VII):

Se usó una columna ChiralPak CI (5 µm, 30 x 250 mm). El disolvente de elución fue Hep/EtOH 70/30, ejecución durante 12 min y a un caudal de 34 ml/min.

- 25 **Ejemplo 1: 2-(3-terc-butil-[1,2,4]triazol-1-il)-1-((S)-2-hidroxiometil-4-[2-trifluorometil-4-(2-trifluorometil-pirimidin-5-il)-tiazol-5-il]-piperazin-1-il)-etanona**

1.1. Ácido 5-bromo-2-trifluorometil-tiazol-4-carboxílico

- 30 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) gota a gota en un lapso de 15 min, de manera que la temperatura interna no se elevara por encima de -60 °C. Después se añadió una solución de Br₂ (0,92 ml) en ciclohexano (8 ml) gota a gota, para mantener la temperatura interna por debajo de -60 °C. La mezcla resultante se agitó a -78 °C durante 2 h y se inactivó cuidadosamente por adición de agua (50 ml). Se añadió ácido cítrico (10 %) hasta pH = 2 y la mezcla se extrajo con EA. Las fases orgánicas se lavaron con salmuera, se secaron (MgSO₄), se filtraron y se evaporaron a sequedad, para proporcionar 4,15 g de sólido de color marrón, que se usó sin purificación adicional. CL-EM (A): t_R = 0,67 min. F-RMN (CD₃OD): -63,57 ppm (s).

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

- 40 A una solución de compuesto intermedio 1.1 (12 g), MeOH (130 ml) se le añadió H₂SO₄ (96 %, 6,5 ml) y la mezcla se agitó a 70 °C durante 3 h. Después de enfriarse, la mezcla de reacción se inactivó con Na₂CO₃ ac. sat. y el disolvente se eliminó parcialmente por evaporación. El residuo se diluyó con DCM y se lavó con Na₂CO₃ ac. sat. (1 vez), agua (1 vez) y salmuera (1 vez), y las fases ac. se extrajeron con DCM (2 veces). Las fases org. combinadas se secaron sobre MgSO₄, se filtraron, se evaporaron y se secaron a AV, para proporcionar 12 g de resina de color marrón. CL-EM (A): t_R = 0,83 min. F-RMN (CD₃OD): -63,59 ppm (s).

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

- 45 A una solución de compuesto intermedio 1.2 (4 g) en MeCN (100 ml) se le añadieron (S)-1-Boc-2-hidroxiometilpiperazina (3,07 g) y DIPEA (3,54 ml) a TA. La mezcla de reacción se agitó a 80 °C durante 28 h. Después de enfriarse, la mezcla de reacción se diluyó con EA y se lavó con agua (2 veces) y salmuera. Las fases ac. se extrajeron con EA. Las fases org. combinadas se secaron sobre MgSO₄, se filtraron y se evaporaron a

sequedad. El producto en bruto se purificó por CC (Biotage, SNAP 340 g, disolvente A: Hep; disolvente B: EA; gradiente en % de B: 30 para 3VC, 30 a 50 para 5VC, 50 para 3VC), para proporcionar 4 g de espuma de color amarillo. CL-EM (A): $t_R = 0,87$ minutos; $[M+H]^+$: 426,0.

1.4. *Éster terc-butílico del ácido (S)-4-(4-carboxi-2-trifluorometil-tiazol-5-il)-2-hidroximetil-piperazin-1-carboxílico*

5 A una solución de compuesto intermedio 1.3 (3,96 g) en EtOH (20 ml) se le añadió NaOH 1 M (20 ml) a TA y la mezcla de reacción se agitó durante 1 h 10. El disolvente se desprendió por evaporación y el residuo se acidificó hasta pH 2-3 mediante la adición de ácido cítrico ac. (10 %). La fase ac. se extrajo con DCM (3 veces) y las fases org. combinadas se secaron sobre $MgSO_4$ y se concentraron a sequedad, para proporcionar 2,89 g de un sólido de color beige. CL-EM (A): $t_R = 0,79$ minutos; $[M+H]^+$: 412,1.

10 1.5. *Éster terc-butílico del ácido (S)-4-(4-bromo-2-trifluorometil-tiazol-5-il)-2-hidroximetil-piperazin-1-carboxílico*

15 A una solución de compuesto intermedio 1.4 (2,88 g) en THF (55 ml) se le añadieron LiBr (614 mg) y (diacetoxi)benzeno (2,3 g) a TA. La suspensión resultante se agitó a TA durante una noche. La mezcla de reacción se separó por evaporación y el residuo se absorbió con H_2O/DCM y se extrajo con DCM (3 veces). Las fases org. combinadas se secaron sobre $MgSO_4$, se filtraron y se evaporaron a sequedad. El producto en bruto se purificó por CC (Biotage, cartucho de 100 g SNAP, disolvente A: Hep; disolvente B: EA; gradiente en % de B: 10 para 5VC, 10 a 30 para 5VC, 40 para 3VC), para proporcionar 2,5 g de un sólido de color blanco. CL-EM (A): $t_R = 0,93$ minutos; $[M+H]^+$: 445,9.

1.6. *Éster terc-butílico del ácido (S)-2-hidroximetil-4-[2-trifluorometil-4-(2-trifluorometil-pirimidin-5-il)-tiazol-5-il]-piperazin-1-carboxílico*

20 Una mezcla de compuesto intermedio 1.5 (2,3 g), ácido 2-(trifluorometil)pirimidin-5-borónico (1,65 g), $Pd(PPh_3)_2Cl_2$ (202 mg), Na_2CO_3 1 M (15 ml) en MeCN (15 ml) se agitó enérgicamente a 80 °C en argón durante 20 h. La mezcla de reacción se dejó enfriar a TA, se diluyó con H_2O y se extrajo con DCM (3 veces). Las fases org. combinadas se secaron sobre $MgSO_4$, se filtraron y se evaporaron a sequedad. El producto en bruto se purificó por CC (Biotage, cartucho de 340 g SNAP, disolvente A: Hep; disolvente B: EA; gradiente en % de B: 10 para 5VC, 10 a 30 para 6VC, 30 para 3VC), para proporcionar 2,22 g de espuma de color amarillo. CL-EM (A): $t_R = 0,98$ minutos; $[M+H]^+$: 513,9.

1.7. *{(S)-4-[2-Trifluorometil-4-(2-trifluorometil-pirimidin-5-il)-tiazol-5-il]-piperazin-2-il}-metanol, como sal de clorhidrato*

25 Una mezcla de compuesto intermedio 1.6 (2,25 g) en HCl (22 ml, 4 M en dioxano) se agitó a TA durante 1 h. La mezcla de reacción se evaporó y se secó a AV para proporcionar 2,18 g de espuma de color marrón. CL-EM (A): $t_R = 0,67$ minutos; $[M+H^+CH_3CN]^+$: 413,2.

30 1.8. *Éster bencilico del ácido (3-terc-butil-[1,2,4]triazol-1-il)-acético*

35 A una solución de 3-terc-butil-1H-1,2,4-triazol (225 mg) en MeCN (12 ml) se le añadió Cs_2CO_3 (586 mg) seguido de bromoacetato de bencilo (0,29 ml) y la mezcla se agitó a TA durante 1 h 45. La mezcla de reacción se diluyó con EA y se lavó con agua (2 veces) y salmuera. Las fases ac. se extrajeron con EA (2 veces) y las fases org. combinadas se secaron sobre $MgSO_4$, se filtraron y se evaporaron a sequedad. El residuo se purificó por CC (Biotage, cartucho de 25 g SNAP, disolvente A: DCM; disolvente B: DCM/MeOH 8:2; gradiente en % de B: 15 para 8VC), para proporcionar 216 mg de sólido de color amarillento (regioisómero único). CL-EM (A): $t_R = 0,73$ minutos; $[M+H]^+$: 274,1.

1.9. *Ácido (3-terc-butil-[1,2,4]triazol-1-il)-acético*

40 Un matraz que contenía compuesto intermedio 1.8 (202 mg), Pd/C (39 mg) en EtOH (2 ml) se evacuó y recargó con argón (3 veces), seguidamente se evacuó y se recargó con H_2 (3 veces) 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 a sequedad, para proporcionar 130 mg de un sólido de color blanco. CL-EM (A): $t_R = 0,36$ minutos; $[M+H]^+$: 184,3.

1.10. *2-(3-terc-butil-[1,2,4]triazol-1-il)-1-[(S)-2-hidroximetil-4-[2-trifluorometil-4-(2-trifluorometil-pirimidin-5-il)-tiazol-5-il]-piperazin-1-il]-etanona*

45 Una mezcla de compuesto intermedio 1.7 (30 mg), compuesto intermedio 1.9 (11 mg), HATU (26 mg) y NEt_3 (26 μ l) en DCM (1,5 ml) se agitó a TA durante una noche. La mezcla de reacción se evaporó a sequedad y el producto en bruto se purificó por CL-EM Prep. (IV), para proporcionar 6 mg de un sólido de color blanco. CL-EM (C): $t_R = 1,12$ minutos; $[M+H]^+$: 579,2.

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

A una solución de compuesto intermedio 1.7 (2,15 g) en DCM (66 ml) se le añadieron ácido (3,5-dimetil-1H-1,2,4-triazol-1-il)acético (743 mg), DIPEA (2,05 ml) y HATU (2,37 g) a TA y la mezcla se agitó a TA durante 3 h. La mezcla de reacción se diluyó con DCM y se lavó con $NaHSO_4$ 1 M, $NaHCO_3$ ac. sat. y salmuera. Las fases ac. se volvieron a

extraer 2 veces con DCM y las fases org. combinadas se secaron sobre MgSO₄, se filtraron y se evaporaron a sequedad. Purificación por CC (Biotage, cartucho de 100 g SNAP, disolvente A: DCM; disolvente B: DCM/MeOH 8:2 + Et₃N al 0,1 %; gradiente en % de B: 15 para 5VC, 15 a 25 para 3VC, 25 para 5VC). El DIPEA residual del producto se retiró por extracción en DCM/H₂O para proporcionar 778 mg de un sólido de color blanco.

5 CL-EM (C): t_R = 0,97 minutos; [M+H]⁺: 551,1.

Ejemplo 3: 2-(3-ciclopropil-[1,2,4]triazol-1-il)-1-((S)-2-hidroximetil-4-[2-trifluorometil-4-(2-trifluorometil-pirimidin-5-il)-tiazol-5-il]-piperazin-1-il)-etanona

3.1. *Éster bencílico del ácido (3-ciclopropil-[1,2,4]triazol-1-il)-acético*

10 A una solución de 3-ciclopropil-1H-1,2,4-triazol (500 mg) en THF (10 ml) se le añadió NaH (al 60 % en aceite, 174 mg) a 0 °C y la mezcla se agitó durante 5 min. Después se añadió bromoacetato de bencilo (0,719 ml) y la mezcla de reacción se agitó durante 45 min a 0 °C. La mezcla se inactivó con NH₄Cl ac. sat. y la fase ac. se extrajo con EA (3 veces). Las fases org. combinadas se secaron sobre MgSO₄, se filtraron y se evaporaron a sequedad. La purificación por CC (Biotage, cartucho de 25 g SNAP, disolvente A: DCM; disolvente B: MeOH; gradiente en % de B: 1 para 4VC, 1 a 10 para 10VC, 10 para 2VC) proporcionó 831 mg de una mezcla de regioisómeros. La separación por HPLC quiral preparativa (II) proporcionó dos regioisómeros:

Primera fracción de elución: Éster bencílico del ácido (5-ciclopropil-[1,2,4]triazol-1-il)-acético. CL-EM (A): t_R = 0,75 minutos; [M+H]⁺: 258,1. Señal Roesy observada entre CH₂CO₂ a 5,04 ppm y CH (ciclopropilo) a 1,74 ppm.

Segunda fracción de elución: Éster bencílico del ácido (3-ciclopropil-[1,2,4]triazol-1-il)-acético. CL-EM (A): t_R = 0,75 minutos; [M+H]⁺: 258,1. Señal Roesy observada entre CH₂CO₂ a 4,94 ppm y CH (triazol) a 8,08 ppm.

20 3.2. *Ácido (3-ciclopropil-[1,2,4]triazol-1-il)-acético*

Este compuesto se preparó usando un procedimiento análogo al del Ejemplo 1, etapa 1.9, pero el compuesto intermedio 3.1 (éster bencílico del ácido (3-ciclopropil-[1,2,4]triazol-1-il)-acético) reemplazó al compuesto intermedio 1.8. CL-EM (A): t_R = 0,33 minutos; [M+H]⁺: 168,47.

25 3.3. *2-(3-ciclopropil-[1,2,4]triazol-1-il)-1-((S)-2-hidroximetil-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 1, etapa 1.10, pero el compuesto intermedio 3.2 reemplazó al compuesto intermedio 1.9. El producto en bruto se purificó por CL-EM Prep. (IV). CL-EM (C): t_R = 1,05 minutos; [M+H]⁺: 563,1.

30 **Ejemplo 4: 1-((S)-2-hidroximetil-4-[2-trifluorometil-4-(2-trifluorometil-pirimidin-5-il)-tiazol-5-il]-piperazin-1-il)-2-(3-isopropil-[1,2,4]triazol-1-il)-etanona**

4.1. *Éster bencílico del ácido (3-isopropil-[1,2,4]triazol-1-il)-acético*

35 Este compuesto se preparó usando un procedimiento análogo al del Ejemplo 1, etapa 1.8, pero 3-isopropil-1H-1,2,4-triazol reemplazó al 3-terc-butil-1H-1,2,4-triazol. La mezcla de regioisómeros se purificó por HPLC quiral preparativa (III). Primera fracción de elución: Éster bencílico del ácido (3-isopropil-[1,2,4]triazol-1-il)-acético. CL-EM (A): t_R = 0,76 minutos; [M+H]⁺: 260,2. Señal Roesy observada entre CH₂ a 4,96 ppm y CH (triazol) a 8,08 ppm.

Segunda fracción de elución: Éster bencílico del ácido (5-isopropil-[1,2,4]triazol-1-il)-acético. CL-EM (A): t_R = 0,76 minutos; [M+H]⁺: 260,2. Señal Roesy observada entre CH₂ a 4,96 ppm y CH (isopropilo) a 2,97 ppm.

4.2. *Ácido (3-isopropil-[1,2,4]triazol-1-il)-acético*

40 Este compuesto se preparó usando un procedimiento análogo al del Ejemplo 1, etapa 1.9, pero el éster bencílico del ácido (3-isopropil-[1,2,4]triazol-1-il)-acético de la etapa 4.1 reemplazó al compuesto intermedio 1.8. CL-EM (A): t_R = 0,30 minutos; [M+H]⁺: 170,2.

4.3. *1-((S)-2-hidroximetil-4-[2-trifluorometil-4-(2-trifluorometil-pirimidin-5-il)-tiazol-5-il]-piperazin-1-il)-2-(3-isopropil-[1,2,4]triazol-1-il)-etanona*

45 Este compuesto se preparó usando un procedimiento análogo al del Ejemplo 1, etapa 1.10, pero el compuesto intermedio 4.2 reemplazó al compuesto intermedio 1.9. El producto en bruto se purificó por CL-EM Prep. (IV). CL-EM (C): t_R = 1,07 minutos; [M+H]⁺: 564,9.

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

5.1. *Éster bencílico del ácido (3-trifluorometil-[1,2,4]triazol-1-il)-acético*

50 Este compuesto se preparó usando un procedimiento análogo al del Ejemplo 1, etapa 1.8, pero 3-(trifluorometil)-1H-

1,2,4-triazol reemplazó al 3-terc-butil-1H-1,2,4-triazol. El compuesto deseado se obtuvo después de la CC como regioisómero único. CL-EM (A): $t_R = 0,85$ minutos; $[M+H]^+$: 286,1.

5.2. *Ácido (3-trifluorometil-[1,2,4]triazol-1-il)-acético*

5 Este compuesto se preparó usando un procedimiento análogo al del Ejemplo 1, etapa 1.9, pero el compuesto intermedio 5.1 reemplazó al compuesto intermedio 1.8. CL-EM (A): $t_R = 0,42$ minutos; $[M+H]^+$: 196,1.

5.3. *1-((S)-2-hidroximetil-4-[2-trifluorometil-4-(2-trifluorometil-pirimidin-5-il)-tiazol-5-il]-piperazin-1-il)-2-(3-trifluorometil-[1,2,4]triazol-1-il)-etanona*

10 Este compuesto se preparó usando un procedimiento análogo al del Ejemplo 1, etapa 1.10, pero el compuesto intermedio 5.2 reemplazó al compuesto intermedio 1.9. Se añadieron otros 1,1 eq de HATU y 1 eq de compuesto intermedio 5.2 y la mezcla de reacción se agitó adicionalmente durante 24 h. El producto en bruto se purificó por CL-EM Prep. (IV). CL-EM (C): $t_R = 1,15$ minutos; $[M+H]^+$: 591,1.

Ejemplo 6: 1-((S)-4-[4-(2-etoxi-pirimidin-5-il)-2-trifluorometil-tiazol-5-il]-2-hidroximetil-piperazin-1-il)-2-(3-trifluorometil-[1,2,4]triazol-1-il)-etanona

15 6.1. *Éster terc-butílico del ácido (S)-4-[4-(2-etoxi-pirimidin-5-il)-2-trifluorometil-tiazol-5-il]-2-hidroximetil-piperazin-1-carboxílico*

Este compuesto se preparó usando un procedimiento análogo al del Ejemplo 1, etapa 1.6, pero el ácido 2-etoxipirimidin-5-borónico reemplazó al ácido 2-(trifluorometil)pirimidin-5-borónico. CL-EM (A): $t_R = 0,92$ minutos; $[M+H]^+$: 490,2.

6.2. *(S)-(4-(4-(2-etoxipirimidin-5-il)-2-(trifluorometil)tiazol-5-il)piperazin-2-il)metanol, como sal de clorhidrato*

20 Este compuesto se preparó usando un procedimiento análogo al del Ejemplo 1, etapa 1.7, pero el compuesto intermedio 6.1 reemplazó al compuesto intermedio 1.6. CL-EM (A): $t_R = 0,57$ minutos; $[M+H]^+$: 390,2.

6.3. *1-((S)-4-[4-(2-etoxi-pirimidin-5-il)-2-trifluorometil-tiazol-5-il]-2-hidroximetil-piperazin-1-il)-2-(3-trifluorometil-[1,2,4]triazol-1-il)-etanona*

25 Este compuesto se preparó usando un procedimiento análogo al del Ejemplo 1, etapa 1.10, pero el compuesto intermedio 6.2 reemplazó al compuesto intermedio 1.7, el compuesto intermedio 5.2 reemplazó al compuesto intermedio 1.9 y DMF reemplazó a DCM. El producto en bruto se purificó por CL-EM Prep. (I). CL-EM (C): $t_R = 1,09$ minutos; $[M+H]^+$: 567,1.

Ejemplo 7: 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-hidroximetil-piperazin-1-il)-etanona

30 Este compuesto se preparó usando un procedimiento análogo al del Ejemplo 6, etapa 6.3, pero el ácido 3,5-dimetil-1H-1,2,4-triazol-1-il)acético reemplazó al compuesto intermedio 5.2. El producto en bruto se purificó por CL-EM Prep. (I). CL-EM (B): $t_R = 1,28$ minutos; $[M+H]^+$: 527,2.

Ejemplo 8: 1-((S)-4-[4-(2-ciclopropil-pirimidin-5-il)-2-trifluorometil-tiazol-5-il]-2-hidroximetil-piperazin-1-il)-2-(3,5-dimetil-[1,2,4]triazol-1-il)-etanona

35 8.1. *Éster terc-butílico del ácido (S)-4-[4-(2-ciclopropil-pirimidin-5-il)-2-trifluorometil-tiazol-5-il]-2-hidroximetil-piperazin-1-carboxílico*

Este compuesto se preparó usando un procedimiento análogo al del Ejemplo 1, etapa 1.6, pero 2-ciclopropil-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)pirimidina reemplazó al ácido 2-(trifluorometil)pirimidin-5-borónico. CL-EM (A): $t_R = 0,92$ minutos; $[M+H]^+$: 486,2.

40 8.2. *(S)-(4-(4-(2-ciclopropilpirimidin-5-il)-2-(trifluorometil)tiazol-5-il)piperazin-2-il)metanol, como sal de clorhidrato*

Este compuesto se preparó usando un procedimiento análogo al del Ejemplo 1, etapa 1.7, pero el compuesto intermedio 8.1 reemplazó al compuesto intermedio 1.6. CL-EM (A): $t_R = 0,57$ minutos; $[M+H]^+$: 386,1.

8.3. *1-((S)-4-[4-(2-ciclopropil-pirimidin-5-il)-2-trifluorometil-tiazol-5-il]-2-hidroximetil-piperazin-1-il)-2-(3,5-dimetil-[1,2,4]triazol-1-il)-etanona*

45 Este compuesto se preparó usando un procedimiento análogo al del Ejemplo 7, pero el compuesto intermedio 8.2 reemplazó al compuesto intermedio 6.2. El producto en bruto se purificó por CL-EM Prep. (I). CL-EM (C): $t_R = 0,9$ minutos; $[M+H]^+$: 523,2.

Ejemplo 9: 1-((S)-4-[4-(2-ciclopropil-pirimidin-5-il)-2-trifluorometil-tiazol-5-il]-2-hidroximetil-piperazin-1-il)-2-(3-trifluorometil-[1,2,4]triazol-1-il)-etanona

Este compuesto se preparó usando un procedimiento análogo al del Ejemplo 8, etapa 8.3, pero el compuesto intermedio 5.2 reemplazó al ácido (3,5-dimetil-1H-1,2,4-triazol-1-il)acético. El producto en bruto se purificó por CL-EM Prep. (I) seguido de CCF Prep. (DCM/MeOH 97:3). CL-EM (C): $t_R = 1,1$ minutos; $[M+H]^+$: 563,1.

5 **Ejemplo 10: 1- $\{(R)\}$ -2-hidroximetil-4-[2-trifluorometil-4-(6-trifluorometil-piridin-3-il)-tiazol-5-il]-piperazin-1-il}-2-(3-isopropil-[1,2,4]triazol-1-il)-etanona**

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

Este compuesto se preparó usando un procedimiento análogo al del Ejemplo 1, siguiendo las etapas 1.1 a 1.5, pero (R)-1-Boc-2-hidroximetilpiperazina reemplazó a la (S)-1-Boc-2-hidroximetilpiperazina en la etapa 1.3. CL-EM (A): $t_R = 0,92$ minutos; $[M+H]^+$: 445,9.

10 **10.2. *Éster terc-butílico del ácido (R)-2-hidroximetil-4-[2-trifluorometil-4-(6-trifluorometil-piridin-3-il)-tiazol-5-il]-piperazin-1-carboxílico***

Este compuesto se preparó usando un procedimiento análogo al del Ejemplo 1, etapa 1.6, pero el ácido 2-(trifluorometil)piridin-5-borónico reemplazó al ácido 2-(trifluorometil)pirimidin-5-borónico. CL-EM (A): $t_R = 0,99$ minutos; $[M+H]^+$: 512,9.

15 **10.3. (R)-4-(2-(trifluorometil)-4-(6-(trifluorometil)piridin-3-il)tiazol-5-il)piperazin-2-il)metanol, como sal de clorhidrato**

Este compuesto se preparó usando un procedimiento análogo al del Ejemplo 1, etapa 1.7, pero el compuesto intermedio 10.2 reemplazó al compuesto intermedio 1.6. CL-EM (A): $t_R = 0,68$ minutos; $[M+H]^+$: 413,1.

10.4. *1- $\{(R)\}$ -2-hidroximetil-4-[2-trifluorometil-4-(6-trifluorometil-piridin-3-il)-tiazol-5-il]-piperazin-1-il}-2-(3-isopropil-[1,2,4]triazol-1-il)-etanona*

20 Este compuesto se preparó usando un procedimiento análogo al del Ejemplo 4, etapa 4.3, pero el compuesto intermedio 10.3 reemplazó al compuesto intermedio 1.7 y DMF reemplazó a DCM. El producto en bruto se purificó por CL-EM Prep. (I). CL-EM (C): $t_R = 1,1$ minutos; $[M+H]^+$: 564,2.

Ejemplo 11: 1- $\{(R)\}$ -2-hidroximetil-4-[2-trifluorometil-4-(2-trifluorometil-pirimidin-5-il)-tiazol-5-il]-piperazin-1-il}-2-(3-isopropil-[1,2,4]triazol-1-il)-etanona

25 **11.1. *Éster terc-butílico del ácido (R)-2-hidroximetil-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 10, etapa 10.2, pero el ácido 2-(trifluorometil)pirimidin-5-borónico reemplazó al ácido 2-(trifluorometil)piridin-5-borónico. CL-EM (A): $t_R = 0,98$ minutos; $[M+H]^+$: 513,9.

30 **11.2. (R)-4-(2-(trifluorometil)-4-(2-(trifluorometil)pirimidin-5-il)tiazol-5-il)piperazin-2-il)metanol, como sal de clorhidrato**

Este compuesto se preparó usando un procedimiento análogo al del Ejemplo 10, etapa 10.3, pero el compuesto intermedio 11.1 reemplazó al compuesto intermedio 10.2. CL-EM (A): $t_R = 0,67$ minutos; $[M+H]^+$: 414,0.

11.3. *1- $\{(R)\}$ -2-hidroximetil-4-[2-trifluorometil-4-(2-trifluorometil-pirimidin-5-il)-tiazol-5-il]-piperazin-1-il}-2-(3-isopropil-[1,2,4]triazol-1-il)-etanona*

35 Este compuesto se preparó usando un procedimiento análogo al del Ejemplo 10, etapa 10.4, pero el compuesto intermedio 11.2 reemplazó al compuesto intermedio 10.3. El producto en bruto se purificó por CL-EM Prep. (I). CL-EM (C): $t_R = 1,07$ minutos; $[M+H]^+$: 565,4.

Ejemplo 12: 2-(3,5-dimetil-[1,2,4]triazol-1-il)-1- $\{(R)\}$ -2-hidroximetil-4-[2-trifluorometil-4-(2-trifluorometil-pirimidin-5-il)-tiazol-5-il]-piperazin-1-il)-etanona

40 Este compuesto se preparó usando un procedimiento análogo al del Ejemplo 11, etapa 11.3, pero el ácido (3,5-dimetil-1H-1,2,4-triazol-1-il)acético reemplazó al compuesto intermedio 4.2. El producto en bruto se purificó por CL-EM Prep. (II). CL-EM (C): $t_R = 0,97$ minutos; $[M+H]^+$: 551,1.

Ejemplo 13: 2-Benzoimidazol-1-il-1- $\{(R)\}$ -2-hidroximetil-4-[2-trifluorometil-4-(2-trifluorometil-pirimidin-5-il)-tiazol-5-il]-piperazin-1-il)-etanona

45 Este compuesto se preparó usando un procedimiento análogo al del Ejemplo 11, etapa 11.3, pero el ácido 2-(1H-benzimidazol-1-il)acético reemplazó al compuesto intermedio 4.2. El producto en bruto se purificó por CL-EM Prep. (I). CL-EM (C): $t_R = 0,89$ minutos; $[M+H]^+$: 572,1.

Ejemplo 14: 2-(5-fluoro-indol-1-il)-1- $\{(R)\}$ -2-hidroximetil-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 11, etapa 11.3, pero el ácido (5-fluoroindol-1-il)acético reemplazó al compuesto intermedio 4.2. El producto en bruto se purificó por CL-EM Prep. (V). CL-EM (C): $t_R = 1,25$ minutos; $[M+H]^+$: 589,1.

5 **Ejemplo 15: 1-((R)-2-hidroximetil-4-[2-trifluorometil-4-(2-trifluorometil-pirimidin-5-il)-tiazol-5-il]-piperazin-1-il)-2-(5-metoxi-indol-1-il)-etanona**

Este compuesto se preparó usando un procedimiento análogo al del Ejemplo 11, etapa 11.3, pero el ácido (5-metoxi-1H-indol-1-il)acético reemplazó al compuesto intermedio 4.2. El producto en bruto se purificó por CL-EM Prep. (I). CL-EM (C): $t_R = 1,22$ minutos; $[M+H]^+$: 601,1.

10 **Ejemplo 16: 1-((R)-2-hidroximetil-4-[2-trifluorometil-4-(2-trifluorometil-pirimidin-5-il)-tiazol-5-il]-piperazin-1-il)-2-(3-metil-[1,2,4]triazol-1-il)-etanona**

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

15 Este compuesto se preparó usando un procedimiento análogo al del Ejemplo 1, etapa 1.8, pero 3-metil-1H-1,2,4-triazol reemplazó al 3-terc-butil-1H-1,2,4-triazol. La mezcla de regioisómeros se purificó por HPLC quiral preparativa (IV). Primera fracción de elución: Éster bencílico del ácido (5-metil-[1,2,4]triazol-1-il)-acético. CL-EM (A): $t_R = 0,67$ minutos; $[M+H]^+$: 232,16. RMN-¹H (CDCl₃): 7,83 (s, 1H); 7,40-7,33 (m, 5H); 5,23 (s, 2H); 4,93 (s, 2H); 2,43 (s, 3H). Señal Roesy observada entre CH₂ a 4,93 ppm y CH₃ a 2,43 ppm.

Segunda fracción de elución: Éster bencílico del ácido (3-metil-[1,2,4]triazol-1-il)-acético. CL-EM (A): $t_R = 0,67$ minutos; $[M+H]^+$: 232,16. RMN-¹H (CDCl₃): 8,05 (s, 1H); 7,40-7,30 (m, 5H); 5,23 (s, 0,95H, CH₂); 4,93-4,88 (3s, 2H); 2,42 (s, 3H). Señal Roesy observada entre CH (triazol) a 8,05 ppm y CH₂ a 4,93-4,88 ppm.

20 16.2. *Ácido (3-metil-[1,2,4]triazol-1-il)-acético*

Este compuesto se preparó usando un procedimiento análogo al del Ejemplo 1, etapa 1.9, pero el éster bencílico del ácido (3-metil-[1,2,4]triazol-1-il)-acético de la etapa 16.1 reemplazó al compuesto intermedio 1.8. CL-EM (A): $t_R = 0,18$ minutos; $[M+H]^+$: 142,22.

25 16.3. *1-((R)-2-hidroximetil-4-[2-trifluorometil-4-(2-trifluorometil-pirimidin-5-il)-tiazol-5-il]-piperazin-1-il)-2-(3-metil-[1,2,4]triazol-1-il)-etanona*

Este compuesto se preparó usando un procedimiento análogo al del Ejemplo 11, etapa 11.3, pero el compuesto intermedio 16.2 reemplazó al compuesto intermedio 4.2. El producto en bruto se purificó por CL-EM Prep. (II). CL-EM (B): $t_R = 1,35$ minutos; $[M+H]^+$: 537,1.

30 **Ejemplo 17: 1-((R)-2-hidroximetil-4-[2-trifluorometil-4-(2-trifluorometil-pirimidin-5-il)-tiazol-5-il]-piperazin-1-il)-2-(3-metoximetil-[1,2,4]triazol-1-il)-etanona**

17.1. *Éster bencílico del ácido (3-metoximetil-[1,2,4]triazol-1-il)-acético*

35 Este compuesto se preparó usando un procedimiento análogo al del Ejemplo 1, etapa 1.8, pero 3-(metoximetil)-1H-1,2,4-triazol reemplazó al 3-terc-butil-1H-1,2,4-triazol. El producto en bruto se purificó por dos CC (1. Biotage, cartucho de 10 g SNAP, disolvente A: DCM; disolvente B: DCM/MeOH 8:2; gradiente en % de B: 5 para 7VC, 5 a 15 para 3VC, 15 para 3VC. 2. Biotage, cartucho de 10 g SNAP, disolvente A: DCM; disolvente B: DCM/MeOH 8:2; gradiente en % de B: 5 para 5VC, 5 a 10 para 3VC, 10 para 3VC, 10 a 15 para 3VC) para proporcionar dos regioisómeros:

Primera fracción de elución: Éster bencílico del ácido (5-metoximetil-[1,2,4]triazol-1-il)-acético: aceite incoloro. CL-EM (A): $t_R = 0,71$ minutos; $[M+H]^+$: 262,2.

40 Segunda fracción de elución: Éster bencílico del ácido (3-metoximetil-[1,2,4]triazol-1-il)-acético: aceite incoloro. CL-EM (A): $t_R = 0,67$ minutos; $[M+H]^+$: 262,1. Señal Roesy observada entre CH (triazol) a 8,17 ppm y NCH₂CO₂ a 5,01 ppm.

17.2. *Ácido (3-metoximetil-[1,2,4]triazol-1-il)-acético*

45 Este compuesto se preparó usando un procedimiento análogo al del Ejemplo 1, etapa 1.9, pero el éster bencílico del ácido (3-metoximetil-[1,2,4]triazol-1-il)-acético de la etapa 17.1 reemplazó al compuesto intermedio 1.8. CL-EM (A): $t_R = 0,24$ minutos; $[M+H]^+$: 172,0.

17.3. *1-((R)-2-hidroximetil-4-[2-trifluorometil-4-(2-trifluorometil-pirimidin-5-il)-tiazol-5-il]-piperazin-1-il)-2-(3-metoximetil-[1,2,4]triazol-1-il)-etanona*

50 Este compuesto se preparó usando un procedimiento análogo al del Ejemplo 11, etapa 11.3, pero el compuesto intermedio 17.2 reemplazó al compuesto intermedio 4.2. El producto en bruto se purificó por CL-EM Prep. (II). CL-

EM (B): $t_R = 1,36$ minutos; $[M+H]^+$: 567,1.

Ejemplo 18: 1- $\{(R)\}$ -2-hidroximetil-4-[2-trifluorometil-4-(2-trifluorometil-pirimidin-5-il)-tiazol-5-il]-piperazin-1-il]-2-[3-(5-metil-[1,2,4]oxadiazol-3-il)-[1,2,4]triazol-1-il]-etanona

18.1. 5-metil-3-(1H-[1,2,4]triazol-3-il)-[1,2,4]oxadiazol

5 A una suspensión de N-hidroxi-acetamidina (803 mg) en THF (25 ml) se le añadió NaH (al 60 % en aceite, 434 mg) a TA. La suspensión espumante se agitó a 70 °C en argón durante 30 min, después se le añadió 1H-1,2,4-triazol-3-carboxilato de metilo (725 mg) y la mezcla se agitó a 70 °C durante 2 h 40. La mezcla de reacción se dejó enfriar a TA, se desactivó con NH_4Cl sat., se filtró y el precipitado se lavó con THF y MeOH. El filtrado se evaporó y se secó a AV para proporcionar 1,85 g de un sólido de color beige. CL-EM (A): $t_R = 0,4$ minutos; $[M+H]^+$: 152,2.

10 *18.2. Éster bencílico del ácido [3-(5-metil-[1,2,4]oxadiazol-3-il)-[1,2,4]triazol-1-il]-acético*

15 A una suspensión de compuesto intermedio 18.1 (1,84 g) en MeCN (85 ml) y DMF (5 ml) se le añadieron Cs_2CO_3 (3,97 g) y bromoacetato de bencilo (4 ml) a TA y la mezcla de reacción se agitó a TA durante una noche. La mezcla de reacción se evaporó a sequedad, se diluyó con EA y se lavó con agua (2 veces) y salmuera (1 vez). Las fases ac. se volvieron a extraer con EA (2 veces). Las fases org. combinadas se secaron sobre $MgSO_4$, se filtraron, se evaporaron y se secaron a AV. La CC (Biotage, cartucho de 100 g SNAP, disolvente A: Hep; disolvente B: EA; gradiente en % de B: 30 para 2VC, 30 a 50 para 3VC, 50 para 3VC, 50 a 70 para 3VC) seguida de CL-EM Prep. (I) proporcionó 341 mg de polvo de color blanco (que contenía 22 % en moles de compuesto intermedio 18.3). CL-EM (A): $t_R = 0,77$ minutos; $[M+H]^+$: 300,0.

18.3. [3-(5-metil-[1,2,4]oxadiazol-3-il)-[1,2,4]triazol-1-il]-acetato, como sal de sodio

20 A una suspensión de compuesto intermedio 18.2 (335 mg) en EtOH (3 ml) se le añadió NaOH 1 M (0,88 ml) a TA y la solución resultante se agitó a TA durante 1 h. La mezcla de reacción se evaporó y se secó a AV para proporcionar 349 mg de un sólido de color beige. CL-EM (A): $t_R = 0,39$ minutos; $[M+H]^+$: 210,1.

18.4. 1- $\{(R)\}$ -2-hidroximetil-4-[2-trifluorometil-4-(2-trifluorometil-pirimidin-5-il)-tiazol-5-il]-piperazin-1-il]-2-[3-(5-metil-[1,2,4]oxadiazol-3-il)-[1,2,4]triazol-1-il]-etanona

25 Este compuesto se preparó usando un procedimiento análogo al del Ejemplo 11, etapa 11.3, pero el compuesto intermedio 18.3 reemplazó al compuesto intermedio 4.2. El producto en bruto se purificó por CL-EM Prep. (I). CL-EM (B): $t_R = 1,41$ minutos; $[M+H]^+$: 605,1.

Ejemplo 19: 1- $\{(R)\}$ -2-hidroximetil-4-[2-trifluorometil-4-(2-trifluorometil-pirimidin-5-il)-tiazol-5-il]-piperazin-1-il]-2-(3-fenil-[1,2,4]triazol-1-il)-etanona

30 Este compuesto se preparó usando un procedimiento análogo al del Ejemplo 11, etapa 11.3, pero el ácido 2-(3-fenil-1H-1,2,4-triazol-1-il)acético reemplazó al compuesto intermedio 4.2. El producto en bruto se purificó por CL-EM Prep. (I). CL-EM (C): $t_R = 1,15$ minutos; $[M+H]^+$: 599,2.

Ejemplo 20: 2-(3-acetil-[1,2,4]triazol-1-il)-1- $\{(R)\}$ -2-hidroximetil-4-[2-trifluorometil-4-(2-trifluorometil-pirimidin-5-il)-tiazol-5-il]-piperazin-1-il]-etanona

35 *20.1. Éster bencílico del ácido (3-acetil-[1,2,4]triazol-1-il)-acético*

40 Este compuesto se preparó usando un procedimiento análogo al del Ejemplo 1, etapa 1.8, pero 1-(1H-1,2,4-triazol-5-il)etanona reemplazó al 3-terc-butil-1H-1,2,4-triazol. El producto en bruto se purificó por CC (Biotage, cartucho de 10 g SNAP, disolvente A: Hep; disolvente B: EA; gradiente en % de B: 30 para 4VC, 30 a 70 para 4VC, 70 para 2VC, 70 a 100 para 2VC, 100 para 2VC) para proporcionar el regioisómero de triazol deseado, como segunda fracción. Señal Roesy observada entre CH (triazol) a 8,28 ppm y CH_2 a 5,1 ppm. CL-EM (A): $t_R = 0,7$ minutos; $[M+H]^+$: 260,1.

20.2. Ácido (3-acetil-[1,2,4]triazol-1-il)-acético

Este compuesto se preparó usando un procedimiento análogo al del Ejemplo 1, etapa 1.9, pero el compuesto intermedio 20.1 reemplazó al compuesto intermedio 1.8. CL-EM (A): $t_R = 0,25$ minutos; $[M+H]^+$: 170,0.

45 *20.3. 2-(3-acetil-[1,2,4]triazol-1-il)-1- $\{(R)\}$ -2-hidroximetil-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 11, etapa 11.3, pero el compuesto intermedio 20.2 reemplazó al compuesto intermedio 4.2 y DCM reemplazó a DMF. El producto en bruto se purificó por CL-EM Prep. (II) seguida de CL-EM Prep. (IV). CL-EM (B): $t_R = 1,38$ minutos; $[M+H]^+$: 565,1.

50 **Ejemplo 21: 2-[3-(1-hidroxi-etil)-[1,2,4]triazol-1-il]-1- $\{(R)\}$ -2-hidroximetil-4-[2-trifluorometil-4-(2-trifluorometil-pirimidin-5-il)-tiazol-5-il]-piperazin-1-il]-etanona**

A la solución del Ejemplo 20 (40 mg) en THF (0,75 ml) y EtOH (0,25 ml) se le añadió NaBH₄ (1,3 mg) y la mezcla se agitó a 0 °C durante 1 h 10. La mezcla de reacción se inactivó por la adición de H₂O y se extrajo con DCM (3 veces). Las fases org. combinadas se evaporaron y secaron a AV. El producto en bruto se purificó por CL-EM Prep. (IV), para proporcionar 25 mg de polvo de color blanco. CL-EM (B): t_R = 1,32 minutos; [M+H]⁺: 567,1.

5 **Ejemplo 22: 1-*[(R)-2-hidroximetil-4-[2-trifluorometil-4-(2-trifluorometil-pirimidin-5-il)-tiazol-5-il]-piperazin-1-il]-2-(3-metil-pirazol-1-il)-etanona***

Este compuesto se preparó usando un procedimiento análogo al del Ejemplo 11, etapa 11.3, pero el ácido (3-metil-1H-pirazol-1-il)acético reemplazó al compuesto intermedio 4.2 y DCM reemplazó a DMF. El producto en bruto se purificó por CL-EM Prep. (IV). CL-EM (C): t_R = 1,07 minutos; [M+H]⁺: 536,4.

10 **Ejemplo 23: 1-*[(R)-2-hidroximetil-4-[2-trifluorometil-4-(2-trifluorometil-pirimidin-5-il)-tiazol-5-il]-piperazin-1-il]-2-(3-piridin-2-il-[1,2,4]triazol-1-il)-etanona***

23.1. *Éster terc-butílico del ácido (3-piridin-2-il-[1,2,4]triazol-1-il)-acético*

15 Este compuesto se preparó usando un procedimiento análogo al del Ejemplo 1, etapa 1.8, pero 2-(1H-1,2,4-triazol-3-il)piridina reemplazó al 3-terc-butil-1H-1,2,4-triazol y el bromoacetato de terc-butilo reemplazó al bromoacetato de bencilo. El compuesto se purificó adicionalmente por CL-EM Prep. (VI). CL-EM (A): t_R = 0,61 minutos; [M+H]⁺: 261,2.

23.2. *Ácido 2-(3-(piridin-2-il)-1H-1,2,4-triazol-1-il)acético, como sal de clorhidrato*

20 A una suspensión de compuesto intermedio 23.1 (263 mg) en dioxano (2 ml) se le añadió HCl (4 M en dioxano; 2 ml). Después de 1 h a TA, se le añadieron unas gotas de H₂O y la mezcla de reacción se agitó durante 26 h. La mezcla de reacción se evaporó y se secó a AV, para proporcionar 263 mg de sólido de color amarillento. CL-EM (A): t_R = 0,29 minutos; [M+H]⁺: 205,1.

23.3. *1-*[(R)-2-hidroximetil-4-[2-trifluorometil-4-(2-trifluorometil-pirimidin-5-il)-tiazol-5-il]-piperazin-1-il]-2-(3-piridin-2-il-[1,2,4]triazol-1-il)-etanona**

25 Este compuesto se preparó usando un procedimiento análogo al del Ejemplo 11, etapa 11.3, pero el compuesto intermedio 23.2 reemplazó al compuesto intermedio 4.2 y DCM reemplazó a DMF. El producto en bruto se purificó por CL-EM Prep. (IV) seguida de CCF Prep. (0,5 mm, DCM/MeOH 95/5). CL-EM (C): t_R = 1,00 minuto; [M+H]⁺: 600,1.

Ejemplo 24 y Ejemplo 25: 2-(3-etil-5-metil-[1,2,4]triazol-1-il)-1-*[(R)-2-hidroximetil-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-hidroximetil-4-[2-trifluorometil-4-(2-trifluorometil-pirimidin-5-il)-tiazol-5-il]-piperazin-1-il]-etanona*

30 *Precursores ácidos para los Ejemplos 24 y 25:*

35 Etapa 24.1. 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 15 min. Después la mezcla se filtró y la resina se lavó con MeCN (1 ml). Se añadió hidrazida de ácido propanoico (353 mg) al filtrado y la suspensión de color blanco resultante se agitó a 50 °C en argón durante 4 d y a 80 °C durante una noche. La mezcla de reacción se evaporó. La purificación por CC (Biotage, cartucho de 10 g SNAP, disolvente A: DCM; disolvente B: MeOH; gradiente en % de B: 10 para 6VC, 10 a 20 para 3VC, 20 para 6VC) seguida de una segunda CC (Biotage, cartucho de 10 g SNAP, disolvente A: DCM; disolvente B: DCM/MeOH 8:2; gradiente en % de B: 25 para 7VC, 25 a 50 para 3VC, 50 para 5VC) proporcionó 3-etil-5-metil-1H-[1,2,4]triazol (125 mg de aceite de color amarillo). CL-EM (A): t_R = 0,21 minutos; [M+H]⁺: 112,4.

40 Etapa 24.2: Se siguió un procedimiento análogo al del Ejemplo 1 etapa 1.8, pero el 3-etil-5-metil-1H-[1,2,4]triazol de la etapa 24.1 reemplazó al 3-terc-butil-1H-1,2,4-triazol. 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 24.3: Se siguió un procedimiento análogo al del Ejemplo 1 etapa 1.9, pero los compuestos intermedios de la etapa 24.2 reemplazaron al compuesto intermedio 1.8. Se obtuvo una mezcla de regioisómeros (aprox. 1:1): 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.

45 Los compuestos finales se prepararon usando un procedimiento análogo al del Ejemplo 11, etapa 11.3, pero los compuestos intermedios de la etapa 24.3 reemplazaron al compuesto intermedio 4.2 y DCM reemplazó a DMF. El producto en bruto se purificó por CL-EM Prep. (IV) seguida de HPLC quiral preparativa (I). Ambas fracciones se absorbieron en DCM y se lavaron con agua (2 veces) y las fases ac. se extrajeron con DCM (1 vez). Las fases org. combinadas se secaron sobre MgSO₄, se filtraron, se evaporaron y se secaron a AV.

50 Primera fracción de elución (Ejemplo 24): 2-(3-etil-5-metil-[1,2,4]triazol-1-il)-1-*[(R)-2-hidroximetil-4-[2-trifluorometil-4-(2-trifluorometil-pirimidin-5-il)-tiazol-5-il]-piperazin-1-il]-etanona*. CL-EM (C): t_R = 1,00 minuto; [M+H]⁺: 565,1.

Segunda fracción de elución (Ejemplo 25): 2-(5-etil-3-metil-[1,2,4]triazol-1-il)-1-*-(R)*-2-hidroxiometil-4-[2-trifluorometil-4-(2-trifluorometil-pirimidin-5-il)-tiazol-5-il]-piperazin-1-il}-etanona. CL-EM (C): $t_R = 1,00$ minutos; $[M+H]^+$: 565,5.

5 **Ejemplo 26: 1-*-(R)*-2-hidroxiometil-4-[2-trifluorometil-4-(2-trifluorometil-pirimidin-5-il)-tiazol-5-il]-piperazin-1-il}-2-imidazo[4,5-b]piridin-3-il-etanona**

26.1. *Éster bencílico del ácido imidazo[4,5-b]piridin-3-il-acético*

10 A una solución de 4-azabencimidazol (4,75 g) en DMF (80 ml) se le añadió bromoacetato de bencilo (6,58 ml) seguido de Cs_2CO_3 (25,9 g). La suspensión resultante se agitó durante una noche. La mezcla de reacción se diluyó con EA y se lavó con agua (2 veces) y NH_4Cl ac. sat. Las fases ac. se extrajeron con EA (2 veces). Las fases org. combinadas se secaron sobre $MgSO_4$, se filtraron y se evaporaron a presión reducida. El producto en bruto se purificó por CC (Biotage, cartucho de 100 g SNAP, disolvente A: DCM; disolvente B: DCM/MeOH 8:2; gradiente en % de B: 0 a 5 para 3VC, 5 para 5VC, 5 a 15 para 5VC, 15 para 3VC), para proporcionar 4,99 g del compuesto deseado en forma de un sólido de color amarillo. CL-EM (B): $t_R = 0,59$ minutos; $[M+H]^+$: 267,86.

26.2. *Ácido imidazo[4,5-b]piridin-3-il-acético*

15 A una suspensión de color amarillo de compuesto intermedio 26.1 (4,99 g) en MeOH (30 ml) y ácido acético (0,3 ml) se le añadió Pd/C (10 %, 994 mg) en argón. El matraz se evacuó y se recargó con argón tres veces, después se evacuó y se recargó con hidrógeno dos veces. La mezcla de reacción se agitó a TA en hidrógeno durante 5 h, se filtró sobre celite y el celite se lavó con MeOH. El filtrado se evaporó a sequedad, para proporcionar 2,41 g de sólido de color blanquecino que se usó sin purificación. CL-EM (B): $t_R = 0,15$ minutos; $[M+H]^+$: 178,24.

20 26.3. *1-*-(R)*-2-hidroxiometil-4-[2-trifluorometil-4-(2-trifluorometil-pirimidin-5-il)-tiazol-5-il]-piperazin-1-il}-2-imidazo[4,5-b]piridin-3-il-etanona*

Este compuesto se preparó usando un procedimiento análogo al del Ejemplo 11, etapa 11.3, pero el compuesto intermedio 26.2 reemplazó al compuesto intermedio 4.2 y DCM reemplazó a DMF. El producto en bruto se purificó por CL-EM Prep. (IV) seguida de CCF Prep. (0,5 mm, DCM/MeOH 95/5). CL-EM (A): $t_R = 0,8$ minutos; $[M+H]^+$: 573,0.

25 **Ejemplo 27: 2-(3,5-dimetil-[1,2,4]triazol-1-il)-1-*-(R)*-2-(2-hidroxi-etil)-4-[2-trifluorometil-4-(2-trifluorometil-pirimidin-5-il)-tiazol-5-il]-piperazin-1-il}-etanona**

27.1. *(R)-2-(4-(2-(trifluorometil)-4-(2-(trifluorometil)pirimidin-5-il)tiazol-5-il)piperazin-2-il)etan-1-ol, como sal de clorhidrato*

30 Este compuesto se preparó usando un procedimiento análogo al del Ejemplo 1, siguiendo las etapas 1.1 a 1.7, pero (R)-1-Boc-2-hidroxi-etilpiperazina reemplazó a la (S)-1-Boc-2-hidroxi-etilpiperazina en la etapa 1.3. CL-EM (A): $t_R = 0,69$ minutos; $[M+H]^+$: 428,0.

27.2. *2-(3,5-dimetil-[1,2,4]triazol-1-il)-1-*-(R)*-2-(2-hidroxi-etil)-4-[2-trifluorometil-4-(2-trifluorometil-pirimidin-5-il)-tiazol-5-il]-piperazin-1-il}-etanona*

35 Este compuesto se preparó usando un procedimiento análogo al del Ejemplo 12, pero el compuesto intermedio 27.1 reemplazó al compuesto intermedio 11.2 y DCM reemplazó a DMF. El producto en bruto se purificó por CL-EM Prep. (I) seguida de CCF Prep. (0,5 mm, DCM/MeOH 97/3). CL-EM (C): $t_R = 0,98$ minutos; $[M+H]^+$: 565,2.

Ejemplo 28: 1-*-(R)*-2-(2-hidroxi-etil)-4-[2-trifluorometil-4-(2-trifluorometil-pirimidin-5-il)-tiazol-5-il]-piperazin-1-il}-2-(3-trifluorometil-[1,2,4]triazol-1-il)-etanona

40 Este compuesto se preparó usando un procedimiento análogo al del Ejemplo 27, etapa 27.2, pero el compuesto intermedio 5.2 reemplazó al ácido (3,5-dimetil-1H-1,2,4-triazol-1-il)acético. El producto en bruto se purificó por CL-EM Prep. (V). CL-EM (C): $t_R = 1,16$ minutos; $[M+H]^+$: 605,1.

Ejemplo 29: 2-(3-ciclobutil-[1,2,4]triazol-1-il)-1-*-(R)*-2-(2-hidroxi-etil)-4-[2-trifluorometil-4-(2-trifluorometil-pirimidin-5-il)-tiazol-5-il]-piperazin-1-il}-etanona

29.1. *Éster bencílico del ácido (3-ciclobutil-[1,2,4]triazol-1-il)-acético*

45 Este compuesto se preparó usando un procedimiento análogo al del Ejemplo 1, etapa 1.8, pero 3-ciclobutil-1H-1,2,4-triazol reemplazó al 3-terc-butil-1H-1,2,4-triazol. Se realizó una purificación adicional por CL-EM Prep. (IV) antes de exponer la mezcla regioisomérica para la separación a HPLC quiral preparativa (V).

Primera fracción de elución: *Éster bencílico del ácido (5-ciclobutil-[1,2,4]triazol-1-il)-acético*. CL-EM (A): $t_R = 0,68$ minutos; $[M+H]^+$: 272,2.

50 Segunda fracción de elución: *Éster bencílico del ácido (3-ciclobutil-[1,2,4]triazol-1-il)-acético*. (CL-EM (A): $t_R = 0,7$

minutos; [M+H]⁺: 272,2.

29.2. *Ácido (3-ciclobutil-[1,2,4]triazol-1-il)-acético*

Este compuesto se preparó usando un procedimiento análogo al del Ejemplo 1, etapa 1.9, pero el éster bencílico del ácido (3-ciclobutil-[1,2,4]triazol-1-il)-acético de la etapa 29.1 reemplazó al compuesto intermedio 1.8. CL-EM (A): t_R = 0,32 minutos; [M+H]⁺: 182,3. Señal Roesy observada entre CH (triazol) a 8,40 ppm y N-CH₂-COOH a 5,02 ppm.

29.3. *2-(3-ciclobutil-[1,2,4]triazol-1-il)-1-((R)-2-(2-hidroxi-etil)-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 27, etapa 27.2, pero el compuesto intermedio 29.2 reemplazó al ácido (3,5-dimetil-1H-1,2,4-triazol-1-il)acético. El producto en bruto se purificó por CL-EM Prep. (IV). CL-EM (C): t_R = 1,11 minutos; [M+H]⁺: 591,2.

Ejemplo 30: 2-(3-terc-butil-[1,2,4]triazol-1-il)-1-((R)-2-(2-hidroxi-etil)-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 27, etapa 27.2, pero el compuesto intermedio 1.9 reemplazó al ácido (3,5-dimetil-1H-1,2,4-triazol-1-il)acético. El producto en bruto se purificó por CL-EM Prep. (I). CL-EM (C): t_R = 1,13 minutos; [M+H]⁺: 593,2.

Ejemplo 31: 2-(3-ciclopropil-[1,2,4]triazol-1-il)-1-((R)-2-(2-hidroxi-etil)-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 27, etapa 27.2, pero el compuesto intermedio 3.2 reemplazó al ácido (3,5-dimetil-1H-1,2,4-triazol-1-il)acético. El producto en bruto se purificó por CL-EM Prep. (I). CL-EM (C): t_R = 1,06 minutos; [M+H]⁺: 577,4.

Ejemplo 32: 2-(3-etil-[1,2,4]triazol-1-il)-1-((R)-2-(2-hidroxi-etil)-4-[2-trifluorometil-4-(2-trifluorometil-pirimidin-5-il)-tiazol-5-il]-piperazin-1-il)-etanona

32.1. *Éster bencílico del ácido (3-etil-[1,2,4]triazol-1-il)-acético*

Este compuesto se preparó usando un procedimiento análogo al del Ejemplo 1, etapa 1.8, pero 3-etil-1H-1,2,4-triazol reemplazó al 3-terc-butil-1H-1,2,4-triazol. La mezcla de regioisómeros se purificó por HPLC quiral preparativa (VI). Primera fracción de elución: Éster bencílico del ácido (5-etil-[1,2,4]triazol-1-il)-acético: CL-EM (A): t_R = 0,72 minutos; [M+H]⁺: 246,2. Señal Roesy observada entre CH₂CH₃ a 2,72 ppm y CH₂CO₂ a 4,93 ppm. Segunda fracción de elución: Éster bencílico del ácido (3-etil-[1,2,4]triazol-1-il)-acético: CL-EM (A): t_R = 0,71 minutos; [M+H]⁺: 246,2. Señal Roesy observada entre CH a 8,08 ppm y CH₂CO₂ a 4,96 ppm.

32.2. *Ácido (3-etil-[1,2,4]triazol-1-il)-acético*

Este compuesto se preparó usando un procedimiento análogo al del Ejemplo 1, etapa 1.9, pero el éster bencílico del ácido (3-etil-[1,2,4]triazol-1-il)-acético de la etapa 32.1 reemplazó al compuesto intermedio 1.8. CL-EM (A): t_R = 0,25 minutos; [M+H]⁺: 156,2.

32.3. *2-(3-etil-[1,2,4]triazol-1-il)-1-((R)-2-(2-hidroxi-etil)-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 27, etapa 27.2, pero el compuesto intermedio 32.2 reemplazó al ácido (3,5-dimetil-1H-1,2,4-triazol-1-il)acético. El producto en bruto se purificó por CL-EM Prep. (IV). CL-EM (C): t_R = 1,04 minutos; [M+H]⁺: 564,9.

Ejemplo 33: 2-(5-etil-[1,2,4]triazol-1-il)-1-((R)-2-(2-hidroxi-etil)-4-[2-trifluorometil-4-(2-trifluorometil-pirimidin-5-il)-tiazol-5-il]-piperazin-1-il)-etanona

33.1. *Ácido (5-etil-[1,2,4]triazol-1-il)-acético*

Este compuesto se preparó usando un procedimiento análogo al del Ejemplo 1, etapa 1.9, pero el éster bencílico del ácido (5-etil-[1,2,4]triazol-1-il)-acético de la etapa 32.1 reemplazó al compuesto intermedio 1.8. CL-EM (A): t_R = 0,22 minutos; [M+H]⁺: 156,1.

33.2. *2-(5-etil-[1,2,4]triazol-1-il)-1-((R)-2-(2-hidroxi-etil)-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 27, etapa 27.2, pero el compuesto intermedio 33.1 reemplazó al ácido (3,5-dimetil-1H-1,2,4-triazol-1-il)acético. El producto en bruto se purificó por CL-EM Prep. (I). CL-EM (C): t_R = 1,03 minutos; [M+H]⁺: 565,2.

Ejemplo 34: 1-*-(R)*-2-(2-hidroxi-etil)-4-[2-trifluorometil-4-(2-trifluorometil-pirimidin-5-il)-tiazol-5-il]-piperazin-1-il)-2-(3-isopropil-[1,2,4]triazol-1-il)-etanona

5 Este compuesto se preparó usando un procedimiento análogo al del Ejemplo 27, etapa 27.2, pero el compuesto intermedio 4.2 reemplazó al ácido (3,5-dimetil-1H-1,2,4-triazol-1-il)acético. El producto en bruto se purificó por CL-EM Prep. (IV). CL-EM (C): $t_R = 1,08$ minutos; $[M+H]^+$: 579,2.

Ejemplo 35: 1-*-(R)*-2-(2-hidroxi-etil)-4-[2-trifluorometil-4-(2-trifluorometil-pirimidin-5-il)-tiazol-5-il]-piperazin-1-il)-2-(3-metil-[1,2,4]triazol-1-il)-etanona

10 Este compuesto se preparó usando un procedimiento análogo al del Ejemplo 27, etapa 27.2, pero el compuesto intermedio 16.2 reemplazó al ácido (3,5-dimetil-1H-1,2,4-triazol-1-il)acético. El producto en bruto se purificó por CL-EM Prep. (II) seguida de CL-EM Prep. (IV). CL-EM (C): $t_R = 1,00$ minutos; $[M+H]^+$: 551,2.

Ejemplo 36: 1-*-(R)*-2-(2-hidroxi-etil)-4-[2-trifluorometil-4-(2-trifluorometil-pirimidin-5-il)-tiazol-5-il]-piperazin-1-il)-2-(5-metil-[1,2,4]triazol-1-il)-etanona**36.1. Ácido (5-metil-[1,2,4]triazol-1-il)-acético**

15 Este compuesto se preparó usando un procedimiento análogo al del Ejemplo 1, etapa 1.9, pero el éster bencílico del ácido (5-metil-[1,2,4]triazol-1-il)-acético de la etapa 16.1 reemplazó al compuesto intermedio 1.8. CL-EM (A): $t_R = 0,19$ minutos; $[M+H]^+$: 142,2.

36.2. 1-*-(R)*-2-(2-hidroxi-etil)-4-[2-trifluorometil-4-(2-trifluorometil-pirimidin-5-il)-tiazol-5-il]-piperazin-1-il)-2-(5-metil-[1,2,4]triazol-1-il)-etanona

20 Este compuesto se preparó usando un procedimiento análogo al del Ejemplo 27, etapa 27.2, pero el compuesto intermedio 36.1 reemplazó al ácido (3,5-dimetil-1H-1,2,4-triazol-1-il)acético. El producto en bruto se purificó por CL-EM Prep. (IV). CL-EM (C): $t_R = 1,00$ minuto; $[M+H]^+$: 551,1.

Ejemplo 37: 1-*-(R)*-2-(2-hidroxi-etil)-4-[2-trifluorometil-4-(2-trifluorometil-pirimidin-5-il)-tiazol-5-il]-piperazin-1-il)-2-(3-metoximetil-[1,2,4]triazol-1-il)-etanona

25 Este compuesto se preparó usando un procedimiento análogo al del Ejemplo 27, etapa 27.2, pero el compuesto intermedio 17.2 reemplazó al ácido (3,5-dimetil-1H-1,2,4-triazol-1-il)acético. El producto en bruto se purificó por CL-EM Prep. (IV). CL-EM (B): $t_R = 1,37$ minutos; $[M+H]^+$: 581,1.

Ejemplo 38: 2-(3-difluorometil-[1,2,4]triazol-1-il)-1-*-(R)*-2-hidroximetil-4-[2-trifluorometil-4-(2-trifluorometil-pirimidin-5-il)-tiazol-5-il]-piperazin-1-il)-etanona**38.1. Éster bencílico del ácido (3-difluorometil-[1,2,4]triazol-1-il)-acético**

30 Este compuesto se preparó usando un procedimiento análogo al del Ejemplo 1, etapa 1.8, pero 3-(difluorometil)-1H-1,2,4-triazol reemplazó al 3-terc-butil-1H-1,2,4-triazol. El producto en bruto se purificó por CC (Biotage, cartucho de 50 g SNAP, disolvente A: Hep; disolvente B: EA; gradiente en % de B: 30 para 5VC, 30 a 70 para 5VC, 70 para 3VC, 70 a 100 para 2VC, 100 para 1VC) para proporcionar dos regioisómeros:

35 Primera fracción de elución: Éster bencílico del ácido (5-difluorometil-[1,2,4]triazol-1-il)-acético: aceite amarillo. CL-EM (A): $t_R = 0,78$ minutos; $[M+H]^+$: 268,2.

Segunda fracción de elución: Éster bencílico del ácido (3-difluorometil-[1,2,4]triazol-1-il)-acético: sólido blancuzco. CL-EM (A): $t_R = 0,77$ minutos; $[M+H]^+$: 268,1.

38.2. Ácido (3-difluorometil-[1,2,4]triazol-1-il)-acético

40 Este compuesto se preparó usando un procedimiento análogo al del Ejemplo 1, etapa 1.9, pero el éster bencílico del ácido (3-difluorometil-[1,2,4]triazol-1-il)-acético de la etapa 38.1 reemplazó al compuesto intermedio 1.8. CL-EM (A): $t_R = 0,26$ minutos; $[M+H]^+$: 178,2.

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

45 Este compuesto se preparó usando un procedimiento análogo al del Ejemplo 27, etapa 27.2, pero el compuesto intermedio 38.2 reemplazó al ácido (3,5-dimetil-1H-1,2,4-triazol-1-il)acético. El producto en bruto se purificó por CL-EM Prep. (IV). CL-EM (A): $t_R = 0,86$ minutos; $[M+H]^+$: 573,0.

Ejemplo 39: 1-*-(R)*-2-(2-hidroxi-etil)-4-[2-trifluorometil-4-(2-trifluorometil-pirimidin-5-il)-tiazol-5-il]-piperazin-1-il)-2-(3-metil-pirazol-1-il)-etanona

Este compuesto se preparó usando un procedimiento análogo al del Ejemplo 27, etapa 27.2, pero el ácido (3-metil-

1H-pirazol-1-il)acético reemplazó al ácido (3,5-dimetil-1H-1,2,4-triazol-1-il)acético. El producto en bruto se purificó por CL-EM Prep. (IV). CL-EM (C): $t_R = 1,08$ minutos; $[M+H]^+$: 550,0.

Ejemplo 40: 2-(3-etil-pirazol-1-il)-1-((R)-2-(2-hidroxi-etil)-4-[2-trifluorometil-4-(2-trifluorometil-pirimidin-5-il)-tiazol-5-il]-piperazin-1-il)-etanona

5 **40.1 Éster bencílico del ácido (3-etil-pirazol-1-il)-acético**

Este compuesto se preparó usando un procedimiento análogo al del Ejemplo 1, etapa 1.8, pero 3-etil-1H-pirazol reemplazó al 3-terc-butil-1H-1,2,4-triazol. La mezcla de regioisómeros se purificó por HPLC quiral preparativa (VII). Primera fracción de elución: Éster bencílico del ácido (3-etil-pirazol-1-il)-acético: CL-EM (A): $t_R = 0,82$ minutos; $[M+H]^+$: 245,1. Señal Roesy observada entre pirazol-CH a 7,37 ppm y CH_2CO_2 a 4,91 ppm.

10 **40.2 Ácido (3-etil-pirazol-1-il)-acético**

Este compuesto se preparó usando un procedimiento análogo al del Ejemplo 1, etapa 1.9, pero el éster bencílico del ácido (3-etil-pirazol-1-il)-acético de la etapa 40.1 reemplazó al compuesto intermedio 1.8. CL-EM (A): $t_R = 0,43$ minutos; $[M+H]^+$: 155,4.

15 **40.3 2-(3-etil-pirazol-1-il)-1-((R)-2-(2-hidroxi-etil)-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 27, etapa 27.2, pero el compuesto intermedio 40.2 reemplazó al ácido (3,5-dimetil-1H-1,2,4-triazol-1-il)acético. El producto en bruto se purificó por CL-EM Prep. (I). CL-EM (C): $t_R = 1,14$ minutos; $[M+H]^+$: 564,0.

20 **Ejemplo 41: 2-(3-ciclopropil-pirazol-1-il)-1-((R)-2-(2-hidroxi-etil)-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 27, etapa 27.2, pero el ácido (3-ciclopropil-1H-pirazol-1-il)acético reemplazó al ácido (3,5-dimetil-1H-1,2,4-triazol-1-il)acético. El producto en bruto se purificó por CL-EM Prep. (IV). CL-EM (C): $t_R = 1,15$ minutos; $[M+H]^+$: 576,2.

25 **Ejemplo 42: 1-((S)-2-hidroximetil-4-[2-trifluorometil-4-(2-trifluorometil-pirimidin-5-il)-tiazol-5-il]-piperazin-1-il)-2-(3-metil-pirazol-1-il)-etanona**

Este compuesto se preparó usando un procedimiento análogo al del Ejemplo 1, etapa 1.10, pero el ácido (3-metil-1H-pirazol-1-il)acético reemplazó al compuesto intermedio 1.9. El producto en bruto se purificó por CL-EM Prep. (I). CL-EM (C): $t_R = 1,07$ minutos; $[M+H]^+$: 536,2.

30 **Ejemplo 43: 2-(3-etil-pirazol-1-il)-1-((S)-2-hidroximetil-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 1, etapa 1.10, pero el compuesto intermedio 40.2 reemplazó al compuesto intermedio 1.9. El producto en bruto se purificó por CL-EM Prep. (I). CL-EM (C): $t_R = 1,12$ minutos; $[M+H]^+$: 550,0.

35 **Ejemplo 44: 2-(3-ciclopropil-pirazol-1-il)-1-((S)-2-hidroximetil-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 1, etapa 1.10, pero el ácido (3-ciclopropil-1H-pirazol-1-il)acético reemplazó al compuesto intermedio 1.9. El producto en bruto se purificó por CL-EM Prep. (I). CL-EM (C): $t_R = 1,13$ minutos; $[M+H]^+$: 562,2.

II. ENSAYOS BIOLÓGICOS

40 A) **Ensayo de FLIPR**: La bioactividad de los compuestos se sometió a ensayo en un lector de placas de formación de imágenes fluorométricas (FLIPR: Molecular Devices) usando células CHO-K1 modificadas genéticamente que expresaban el CXCR3A humano (GenBank: AY242128) acopladas a una proteína G ($G_{\alpha(16)}$). Las células se sembraron en placa el día anterior al bioensayo en medio F12 complementado con FBS al 10 % y antibióticos G418 e higromicina, para mantener la selección recombinante. El día del bioensayo, las células se lavaron y se cargaron de colorante durante 1 hora con Fluo-4-AM (Invitrogen) en Solución Salina Balanceada de Hank (Invitrogen), tamponada con HEPES 20 mM a pH 7,4 y bicarbonato de sodio (0,038 %), que contenía probenecid 5 mM. Este tampón, pero sin el colorante y con un contenido de probenecid a una concentración de 2,5 mM, se utilizó también para las etapas de lavado (tampón de lavado); o sin colorante ni probenecid, pero complementado con BSA al 0,1 %, para las etapas de dilución del compuesto (tampón de dilución). A las células se les lavó el exceso de colorante y se les añadieron 60 microlitros de tampón de lavado. Las soluciones madre de los compuestos de ensayo se constituyeron a una concentración de 10 mM en DMSO, y se diluyeron en serie en tampón de dilución hasta las concentraciones necesarias para las curvas de respuesta a las dosis de inhibición. Después de un periodo

de incubación de 10 minutos a 37 °C, se transfirieron 10 microlitros de cada dilución de compuesto de una placa de compuesto a la placa que contenía las células recombinantes en el equipo de FLIPR, de acuerdo con las instrucciones del fabricante. Después de las lecturas basales, se añadieron 10 microlitros de agonista CXCL10 a una concentración de 20 nM (de Peprotech), usando nuevamente el equipo de FLIPR. Los cambios en la fluorescencia se monitorizaron antes y después de la adición de los compuestos de ensayo. Los valores de los picos de emisión por encima del nivel basal después de la adición de CXCL10 se exportaron después de la resta de la línea basal. Los valores calculados de CI₅₀ pueden fluctuar en función del rendimiento diario del ensayo. Las fluctuaciones de esta clase son conocidas por los expertos en la materia. En el caso en que se hayan determinado valores de CI₅₀ varias veces para el mismo compuesto, se indican los valores promedio. Los datos se ilustran en la Tabla 1.

5

10

Tabla 1

Ejemplo N.º	FLIPR: CI₅₀ (nM)	Ejemplo N.º	FLIPR: CI₅₀ (nM)
1	6,7	23	35
2	6,0	24	7,6
3	3,0	25	3,6
4	1,8	26	3,5
5	4,0	27	5,2
6	4,6	28	1,1
7	3,1	29	5,5
8	10	30	4,4
9	1,3	31	4,4
10	1,1	32	2,6
11	3,4	33	27
12	6,9	34	4,5
13	1,2	35	2,9
14	0,7	36	8,0
15	2,3	37	5,7
16	3,9	38	8,6
17	5,9	39	1,0
18	510	40	1,6
19	42	41	0,45
20	6,4	42	1,0
21	4,3	43	1,2
22	1,6	44	0,38

B): Ensayo de internalización del receptor: Las soluciones madre de los compuestos de ensayo se constituyeron a una concentración de DMSO de 10 mM y se diluyeron en serie en PBS que contenía BSA al 0,5 % hasta las concentraciones necesarias para las curvas de respuesta a las dosis de inhibición. Después, los compuestos diluidos se mezclaron con un volumen igual de CXCL10 (Peprotech) diluido en PBS. Se añadió sangre venosa humana completa anticoagulada a la mezcla, que después se incubó en una incubadora de CO₂ a 37 °C, para permitir la internalización del receptor mediada por el ligando (la concentración final de CXCL10 fue de 9 nM). Después de 30 min, la sangre se mezcló con anticuerpos específicos de CXCR3 y CD4 marcados con fluorescencia (Becton Dickinson) y la mezcla se incubó sobre hielo durante 10 minutos. Después, las muestras se mezclaron con Solución de Lisado BD FACS (Becton Dickinson) con el fin de eliminar los glóbulos rojos. Después de lavar las células con PBS que contenía BSA al 0,5 %, las muestras se analizaron en un citómetro de flujo (FACS Canto II, Becton Dickinson). Para el análisis de la información con software FACSDiva (Becton Dickinson), se determinó la fluorescencia promedio correspondiente a la expresión de CXCR3 en la superficie celular de células CD4 positivas. Se usó el programa GraphPad Prism o software similar para ajustar los datos a una curva de respuesta a las dosis en un sitio único y para calcular los valores de CI₅₀.

15

20

25

Los valores calculados de CI₅₀ pueden fluctuar en función del desempeño diario del ensayo. Las fluctuaciones de esta clase son conocidas por las personas expertas en la técnica. En el caso en que se hayan determinado valores de CI₅₀ varias veces para el mismo compuesto, se indican los valores promedio. Los datos se ilustran en la Tabla 2.

Tabla 2

Ejemplo N.º	CI₅₀ de internalización (nM)	Ejemplo N.º	CI₅₀ de internalización (nM)
1	415	23	2730
2	463	24	355
3	191	25	664
4	283	26	74,2
5	328	27	235
6	778	28	214
7	2270	29	157
8	3200	30	170
9	1520	31	73,8

(continuación)

Ejemplo N.º	CI ₅₀ de internalización (nM)	Ejemplo N.º	CI ₅₀ de internalización (nM)
10	961	32	93,3
11	339	33	652
12	324	34	84,8
13	1050	35	102
14	199	36	451
15	1660	37	393
16	542	38	258
17	1290	39	46,3
18	6500	40	32,7
19	3310	41	30,2
20	2380	42	59,7
21	737	43	40,3
22	105	44	76,0

C) Ensayo de hERG Q-Patch: Los compuestos se evaluaron para determinar el bloqueo del canal hERG K usando células CHO que expresaban de manera estable el gen hERG (número de acceso U04270, bSys, Witterswil, Suiza) y la plataforma robótica QPatch (Sophion, Ballerup, Dinamarca) en modo de única célula a temperatura ambiente. Las células se cultivaron en matraces de cultivo a 37 °C en CO₂ al 5 %, en medio de cultivo (Mezcla de Nutrientes F-12 de Ham, Invitrogen 21765-029) complementado con suero de ternera fetal al 9 % (v/v), Penicilina/Estreptomycin al 0,9 % (10.000 U/ml, Invitrogen 15140148), Higromicina B al 100 µg/ml (Invitrogen 10687010). Cuando las células llegaron al ~80 % de confluencia (cada 2-3 días), se dividieron para el cultivo posterior o se usaron para electrofisiología. Para el cultivo posterior, las células se desprendieron con solución de Tripsina al 0,25 % EDTA (Invitrogen 25200-056) y una fracción de las células (10-30 %) se volvió a sembrar en medio de cultivo. Para la electrofisiología, el día del experimento, las células se desprendieron con solución de Tripsina al 0,25 % EDTA y todas las células se suspendieron en medio de suspensión (293 SFM II, Invitrogen 11686-029) complementado con HEPES 20 mM e inhibidor de Tripsina 0,04 mg/ml. Las células se mantuvieron en medio de suspensión a 32-35 °C en el robot QPatch hasta su uso, momento en el que se transfirieron las alícuotas a la solución extracelular (en mM: NaCl 150; KCl 4; CaCl₂ 1,2; MgCl₂ 1; HEPES 10; pH 7,4 con NaOH) que contenía DMSO al 0,3 % v/v y se aplicaron a las placas de ensayo. Se midieron las corrientes de K⁺ con la técnica de pinzamiento zonal por voltaje "patch-voltage-clamp", en la configuración de células completas con la solución interna (en mM: KCl, 140; NaCl, 10; MgCl₂, 1; HEPES, 10; EGTA, 5; pH = 7,2 con KOH). Las corrientes se filtraron con paso bajo usando el filtro interno Bessel del robot QPatch con una frecuencia de corte de 2 kHz y se digitalizaron a 10 kHz. Las corrientes de cola K⁺ se produjeron a partir de una tensión de cebado de -80 mV por una despolarización de 500-ms a +20 mV seguida de una repolarización de 500-ms a -40 mV; las amplitudes de las corrientes de cola se midieron al final de la repolarización hasta -40 mV. El patrón de impulsos se repitió cada 10 segundos durante el experimento, la corriente de K⁺ basal se midió después de 3 minutos en solución extracelular, después se aplicó la solución de ensayo que contenía compuesto, y la corriente K⁺ en presencia de compuesto se midió 3 minutos después de haberse aplicado a las células. La respectiva solución de ensayo se preparó (1) disolviendo el compuesto de ensayo en DMSO puro, (2) diluyendo esta solución de DMSO en solución extracelular, y (3) añadiendo más DMSO, de manera que la solución de ensayo final tuviera una concentración 300 nM o 3000 nM del compuesto de ensayo y contuviera DMSO al 0,3 % v/v. Los efectos del compuesto se cuantificaron como % de bloqueo dividiendo la corriente en presencia de compuesto por la corriente basal; se realizaron dos o tres experimentos para cada compuesto y el valor final representa la media de los resultados de cada experimento. Los datos se ilustran en la Tabla 3.

Tabla 3

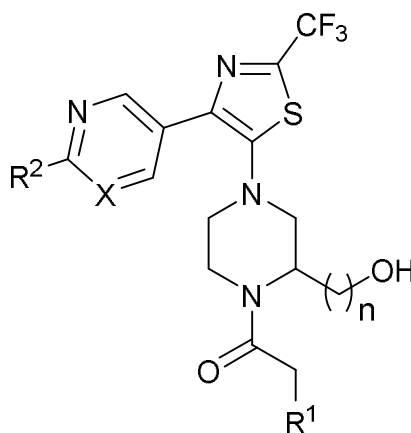
Ejemplo N.º	Concentración [nM]	% de bloqueo	Concentración [nM]	% de bloque
1	300	2	3000	12
2	300	-3	3000	-4
3	300	0	3000	12
4	300	4	3000	13
5	300	-2	3000	7
6	300	13	3000	23
7	300	24	3000	45
8	300	19	3000	54
9	300	8	3000	24
10	300	2	3000	12

(continuación)

Ejemplo N.º	Concentración [nM]	% de bloqueo	Concentración [nM]	% de bloque
11	300	5	3000	11
12	300	1	3000	3
13	300	5	3000	17
14	300	14	3000	62
15	300	8	3000	35
16	300	1	3000	1
17	300	2	3000	6
18	300	6	3000	13
19	300	6	3000	41
20	300	2	3000	3
22	300	4	3000	15
27	300	1	3000	4
28	300	6	3000	40
29	300	4	3000	38
30	300	-2	3000	25
31	300	2	3000	23
32	300	0	3000	19
33	300	-5	3000	6
34	300	10	3000	34
35	300	11	3000	25
36	300	10	3000	19
37	300	4	3000	9
39	300	1	3000	32
40	300	5	3000	47
41	300	12	3000	60
42	300	2	3000	15
43	300	5	3000	25
44	300	5	3000	34

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de Fórmula (I)



Fórmula (I)

5 en la que

n representa el número entero 1 o 2;

X representa N o CH;

R¹ representa heteroarilo, en el que el heteroarilo es un anillo aromático monocíclico o bicíclico de 5 a 10 miembros que contiene 1, 2 o 3 heteroátomos seleccionados independientemente entre oxígeno, nitrógeno y azufre, y en el que el heteroarilo está, independientemente, no sustituido o mono o disustituido, en el que los sustituyentes se seleccionan, independientemente, entre el grupo que consiste en alquilo(C₁₋₄); cicloalquilo(C₃₋₆); alcoxi(C₁₋₄); alcoxi(C₁₋₂)-alquilo(C₁₋₂); alquil(C₁₋₂)-carbonilo; hidroxí-alquilo(C₁₋₄); halógeno; fluoroalquilo(C₁₋₂); fenilo; y heteroarilo, en el que el heteroarilo es un anillo aromático monocíclico de 5 o 6 miembros que contiene 1, 2 o 3 heteroátomos seleccionados independientemente entre oxígeno, nitrógeno y azufre, y en el que el heteroarilo está, independientemente, no sustituido o monosustituido con alquilo(C₁₋₄); y

R² representa cicloalquilo(C₃₋₆), alcoxi(C₁₋₄) o fluoroalquilo(C₁₋₂);

o una sal del mismo.

2. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en el que

n representa el número entero 1 o 2;

X representa N;

R¹ representa un grupo heteroarilo monocíclico de 5 miembros que contiene 2 o 3 átomos de nitrógeno que está, independientemente, mono o disustituido, en el que los sustituyentes se seleccionan, independientemente, entre el grupo que consiste en alquilo(C₁₋₄), cicloalquilo(C₃₋₆), alcoxi(C₁₋₂)-alquilo(C₁₋₂), hidroxí-alquilo(C₁₋₄) y fluoroalquilo(C₁₋₂); o un anillo aromático bicíclico de 9 miembros que contiene 1, 2 o 3 átomos de nitrógeno que está no sustituido o monosustituido con alcoxi(C₁₋₄) o halógeno; y

R² representa cicloalquilo(C₃₋₆), alcoxi(C₁₋₄) o trifluorometilo;

o una sal del mismo.

3. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 o 2, en el que

R¹ representa un grupo heteroarilo monocíclico de 5 miembros que contiene 2 o 3 átomos de nitrógeno que está, independientemente, mono o disustituido, en el que los sustituyentes se seleccionan, independientemente, entre el grupo que consiste en alquilo(C₁₋₄), cicloalquilo(C₃₋₆) y fluoroalquilo(C₁₋₂);

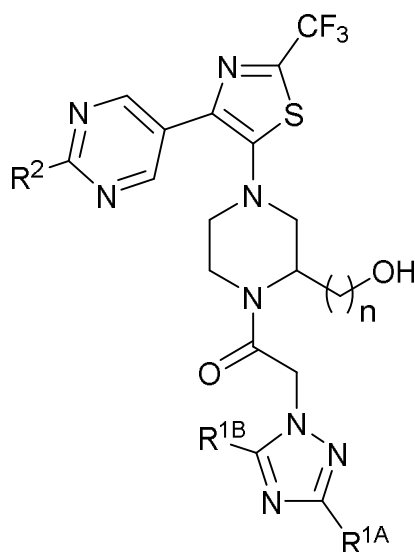
o una sal del mismo.

4. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, en el que

R² representa trifluorometilo;

o una sal del mismo.

5. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, que además es un compuesto de Fórmula (I_{TA})

Fórmula (I_{TA})

en la que

n representa el número entero 1 o 2;

5 **R^{1A}** representa hidrógeno, alquilo(C₁₋₄), cicloalquilo(C₃₋₆), alcoxi(C₁₋₂)-alquilo(C₁₋₂), alquil(C₁₋₂)-carbonilo, hidroxi-alquilo(C₁₋₄), fluoroalquilo(C₁₋₂), fenilo o heteroarilo, en el que el heteroarilo es un anillo aromático monocíclico de 5 o 6 miembros que contiene 1, 2 o 3 heteroátomos seleccionados independientemente entre oxígeno, nitrógeno y azufre, y en el que el heteroarilo está, independientemente, no sustituido o mono-sustituido con alquilo(C₁₋₄);

10 **R^{1B}** representa hidrógeno o alquilo(C₁₋₄); y

R² representa cicloalquilo(C₃₋₆), alcoxi(C₁₋₄) o fluoroalquilo(C₁₋₂);

o una sal del mismo.

6. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 5, en el que

R^{1A} representa alquilo(C₁₋₄), cicloalquilo(C₃₋₆), alcoxi(C₁₋₂)-alquilo(C₁₋₂), hidroxi-alquilo(C₁₋₄) o fluoroalquilo(C₁₋₂); o una sal del mismo.

15 7. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 5, en el que

R^{1A} representa alquilo(C₁₋₄) o cicloalquilo(C₃₋₆); o una sal del mismo.

8. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 5 a 7, en el que

20 **R^{1B}** representa hidrógeno;

o una sal del mismo.

9. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 5 a 7, en el que

R^{1B} representa metilo;

o una sal del mismo.

10. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 5 a 9, en el que

25 **R²** representa trifluorometilo;

o una sal del mismo.

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

30 2-(3-terc-butil-[1,2,4]triazol-1-il)-1-((S)-2-hidroxi-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-((S)-2-hidroxi-metil-4-[2-trifluorometil-4-(2-trifluorometil-pirimidin-5-il)-tiazol-5-il]-piperazin-1-il)-etanona;

2-(3-ciclopropil-[1,2,4]triazol-1-il)-1-((S)-2-hidroxi-metil-4-[2-trifluorometil-4-(2-trifluorometil-pirimidin-5-il)-tiazol-5-il]-piperazin-1-il)-etanona;

35 1-((S)-2-hidroxi-metil-4-[2-trifluorometil-4-(2-trifluorometil-pirimidin-5-il)-tiazol-5-il]-piperazin-1-il)-2-(3-isopropil-[1,2,4]triazol-1-il)-etanona;

1-((S)-2-hidroxi-metil-4-[2-trifluorometil-4-(2-trifluorometil-pirimidin-5-il)-tiazol-5-il]-piperazin-1-il)-2-(3-trifluorometil-[1,2,4]triazol-1-il)-etanona;

1-((S)-4-[4-(2-etoxi-pirimidin-5-il)-2-trifluorometil-tiazol-5-il]-2-hidroxi-metil-piperazin-1-il)-2-(3-trifluorometil-

[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-hidroximetil-
 piperazin-1-il)-etanona;
 1-((S)-4-[4-(2-ciclopropil-pirimidin-5-il)-2-trifluorometil-tiazol-5-il]-2-hidroximetil-piperazin-1-il)-2-(3,5-dimetil-
 5 [1,2,4]triazol-1-il)-etanona;
 1-((S)-4-[4-(2-ciclopropil-pirimidin-5-il)-2-trifluorometil-tiazol-5-il]-2-hidroximetil-piperazin-1-il)-2-(3-trifluorometil-
 [1,2,4]triazol-1-il)-etanona;
 1-((R)-2-hidroximetil-4-[2-trifluorometil-4-(6-trifluorometil-piridin-3-il)-tiazol-5-il]-piperazin-1-il)-2-(3-isopropil-
 [1,2,4]triazol-1-il)-etanona;
 10 1-((R)-2-hidroximetil-4-[2-trifluorometil-4-(2-trifluorometil-pirimidin-5-il)-tiazol-5-il]-piperazin-1-il)-2-(3-isopropil-
 [1,2,4]triazol-1-il)-etanona;
 2-(3,5-dimetil-[1,2,4]triazol-1-il)-1-((R)-2-hidroximetil-4-[2-trifluorometil-4-(2-trifluorometil-pirimidin-5-il)-tiazol-5-il]-
 piperazin-1-il)-etanona;
 15 2-benzoimidazol-1-il-1-((R)-2-hidroximetil-4-[2-trifluorometil-4-(2-trifluorometil-pirimidin-5-il)-tiazol-5-il]-piperazin-1-
 il)-etanona;
 2-(5-fluoro-indol-1-il)-1-((R)-2-hidroximetil-4-[2-trifluorometil-4-(2-trifluorometil-pirimidin-5-il)-tiazol-5-il]-piperazin-1-
 il)-etanona;
 1-((R)-2-hidroximetil-4-[2-trifluorometil-4-(2-trifluorometil-pirimidin-5-il)-tiazol-5-il]-piperazin-1-il)-2-(5-metoxi-indol-
 1-il)-etanona;
 20 1-((R)-2-hidroximetil-4-[2-trifluorometil-4-(2-trifluorometil-pirimidin-5-il)-tiazol-5-il]-piperazin-1-il)-2-(3-metil-
 [1,2,4]triazol-1-il)-etanona;
 1-((R)-2-hidroximetil-4-[2-trifluorometil-4-(2-trifluorometil-pirimidin-5-il)-tiazol-5-il]-piperazin-1-il)-2-(3-metoximetil-
 [1,2,4]triazol-1-il)-etanona;
 25 1-((R)-2-hidroximetil-4-[2-trifluorometil-4-(2-trifluorometil-pirimidin-5-il)-tiazol-5-il]-piperazin-1-il)-2-[3-(5-metil-
 [1,2,4]oxadiazol-3-il)-[1,2,4]triazol-1-il)-etanona;
 1-((R)-2-hidroximetil-4-[2-trifluorometil-4-(2-trifluorometil-pirimidin-5-il)-tiazol-5-il]-piperazin-1-il)-2-(3-fenil-
 [1,2,4]triazol-1-il)-etanona;
 2-(3-acetil-[1,2,4]triazol-1-il)-1-((R)-2-hidroximetil-4-[2-trifluorometil-4-(2-trifluorometil-pirimidin-5-il)-tiazol-5-il]-
 piperazin-1-il)-etanona;
 30 2-[3-(1-hidroxi-etil)-[1,2,4]triazol-1-il]-1-((R)-2-hidroximetil-4-[2-trifluorometil-4-(2-trifluorometil-pirimidin-5-il)-tiazol-
 5-il]-piperazin-1-il)-etanona;
 1-((R)-2-hidroximetil-4-[2-trifluorometil-4-(2-trifluorometil-pirimidin-5-il)-tiazol-5-il]-piperazin-1-il)-2-(3-metil-pirazol-
 1-il)-etanona;
 1-((R)-2-hidroximetil-4-[2-trifluorometil-4-(2-trifluorometil-pirimidin-5-il)-tiazol-5-il]-piperazin-1-il)-2-(3-piridin-2-il-
 35 [1,2,4]triazol-1-il)-etanona;
 2-(3-etil-5-metil-[1,2,4]triazol-1-il)-1-((R)-2-hidroximetil-4-[2-trifluorometil-4-(2-trifluorometil-pirimidin-5-il)-tiazol-5-
 il]-piperazin-1-il)-etanona;
 2-(5-etil-3-metil-[1,2,4]triazol-1-il)-1-((R)-2-hidroximetil-4-[2-trifluorometil-4-(2-trifluorometil-pirimidin-5-il)-tiazol-5-
 il]-piperazin-1-il)-etanona;
 40 1-((R)-2-hidroximetil-4-[2-trifluorometil-4-(2-trifluorometil-pirimidin-5-il)-tiazol-5-il]-piperazin-1-il)-2-imidazo[4,5-
 b]piridin-3-il)-etanona;
 2-(3,5-dimetil-[1,2,4]triazol-1-il)-1-((R)-2-(2-hidroxi-etil)-4-[2-trifluorometil-4-(2-trifluorometil-pirimidin-5-il)-tiazol-5-
 il]-piperazin-1-il)-etanona;
 1-((R)-2-(2-hidroxi-etil)-4-[2-trifluorometil-4-(2-trifluorometil-pirimidin-5-il)-tiazol-5-il]-piperazin-1-il)-2-(3-
 45 trifluorometil-[1,2,4]triazol-1-il)-etanona;
 2-(3-ciclobutil-[1,2,4]triazol-1-il)-1-((R)-2-(2-hidroxi-etil)-4-[2-trifluorometil-4-(2-trifluorometil-pirimidin-5-il)-tiazol-5-
 il]-piperazin-1-il)-etanona;
 2-(3-terc-butil-[1,2,4]triazol-1-il)-1-((R)-2-(2-hidroxi-etil)-4-[2-trifluorometil-4-(2-trifluorometil-pirimidin-5-il)-tiazol-5-
 il]-piperazin-1-il)-etanona;
 50 2-(3-ciclopropil-[1,2,4]triazol-1-il)-1-((R)-2-(2-hidroxi-etil)-4-[2-trifluorometil-4-(2-trifluorometil-pirimidin-5-il)-tiazol-5-
 il]-piperazin-1-il)-etanona;
 2-(3-etil-[1,2,4]triazol-1-il)-1-((R)-2-(2-hidroxi-etil)-4-[2-trifluorometil-4-(2-trifluorometil-pirimidin-5-il)-tiazol-5-il]-
 piperazin-1-il)-etanona;
 2-(5-etil-[1,2,4]triazol-1-il)-1-((R)-2-(2-hidroxi-etil)-4-[2-trifluorometil-4-(2-trifluorometil-pirimidin-5-il)-tiazol-5-il]-
 55 piperazin-1-il)-etanona;
 1-((R)-2-(2-hidroxi-etil)-4-[2-trifluorometil-4-(2-trifluorometil-pirimidin-5-il)-tiazol-5-il]-piperazin-1-il)-2-(3-isopropil-
 [1,2,4]triazol-1-il)-etanona;
 1-((R)-2-(2-hidroxi-etil)-4-[2-trifluorometil-4-(2-trifluorometil-pirimidin-5-il)-tiazol-5-il]-piperazin-1-il)-2-(3-metil-
 [1,2,4]triazol-1-il)-etanona;
 60 1-((R)-2-(2-hidroxi-etil)-4-[2-trifluorometil-4-(2-trifluorometil-pirimidin-5-il)-tiazol-5-il]-piperazin-1-il)-2-(5-metil-
 [1,2,4]triazol-1-il)-etanona;
 1-((R)-2-(2-hidroxi-etil)-4-[2-trifluorometil-4-(2-trifluorometil-pirimidin-5-il)-tiazol-5-il]-piperazin-1-il)-2-(3-
 metoximetil-[1,2,4]triazol-1-il)-etanona; y
 2-(3-difluorometil-[1,2,4]triazol-1-il)-1-((R)-2-hidroximetil-4-[2-trifluorometil-4-(2-trifluorometil-pirimidin-5-il)-tiazol-5-
 65 il]-piperazin-1-il)-etanona;

o una sal del mismo.

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

- 5 1-((R)-2-(2-hidroxi-etil)-4-[2-trifluorometil-4-(2-trifluorometil-pirimidin-5-il)-tiazol-5-il]-piperazin-1-il)-2-(3-metil-pirazol-1-il)-etanona;
 2-(3-etil-pirazol-1-il)-1-((R)-2-(2-hidroxi-etil)-4-[2-trifluorometil-4-(2-trifluorometil-pirimidin-5-il)-tiazol-5-il]-piperazin-1-il)-etanona;
 2-(3-ciclopropil-pirazol-1-il)-1-((R)-2-(2-hidroxi-etil)-4-[2-trifluorometil-4-(2-trifluorometil-pirimidin-5-il)-tiazol-5-il]-piperazin-1-il)-etanona;
 10 1-((S)-2-hidroximetil-4-[2-trifluorometil-4-(2-trifluorometil-pirimidin-5-il)-tiazol-5-il]-piperazin-1-il)-2-(3-metil-pirazol-1-il)-etanona;
 2-(3-etil-pirazol-1-il)-1-((S)-2-hidroximetil-4-[2-trifluorometil-4-(2-trifluorometil-pirimidin-5-il)-tiazol-5-il]-piperazin-1-il)-etanona; y
 2-(3-ciclopropil-pirazol-1-il)-1-((S)-2-hidroximetil-4-[2-trifluorometil-4-(2-trifluorometil-pirimidin-5-il)-tiazol-5-il]-piperazin-1-il)-etanona;

15 o una sal del mismo.

13. Una composición farmacéutica que comprende, como principio activo, un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 12, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y al menos un excipiente terapéuticamente inerte.

20 14. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 12, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para su uso como medicamento.

15. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 12, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para su uso en la prevención o el tratamiento de una enfermedad seleccionada entre el grupo que consiste en trastornos autoinmunitarios, enfermedades inflamatorias, enfermedades infecciosas, rechazo de trasplante, fibrosis, trastornos neurodegenerativos y cáncer.

25 16. Uso de un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 12, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para la preparación de un medicamento para la prevención o el tratamiento de una enfermedad seleccionada entre el grupo que consiste en trastornos autoinmunitarios, enfermedades inflamatorias, enfermedades infecciosas, rechazo de trasplante, fibrosis, trastornos neurodegenerativos y cáncer.