

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 712 727**

51 Int. Cl.:

C07D 417/14 (2006.01)

A61K 31/427 (2006.01)

A61P 29/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **14.01.2016 PCT/EP2016/050659**

87 Fecha y número de publicación internacional: **21.07.2016 WO16113346**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **14.01.2016 E 16700487 (8)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **28.11.2018 EP 3256469**

54 Título: **Derivados de (R)-2-metil-piperazina como moduladores del receptor CXCR3**

30 Prioridad:

15.01.2015 WO PCT/EP2015/050691

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

14.05.2019

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 2 712 727 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 (*R*)-2-metil-piperazina como moduladores del receptor CXCR3

La presente invención se refiere a derivados de (*R*)-2-metil-piperazina de Fórmula (I) y su uso como productos farmacéuticos. La invención también se refiere a aspectos relacionados que incluyen procedimientos para la preparación de los compuestos, composiciones farmacéuticas que contienen uno o más compuestos de Fórmula (I) y especialmente su uso como moduladores del receptor CXCR3.

Los receptores de quimiocina son un grupo de receptores acoplados a la proteína G (GPCR) 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 (primeramente llamada MIG, monocina inducida por interferón- γ [INF- γ]), CXCL10 (IP-10, proteína inducible por INF- γ 10) y CXCL11 (I-TAC, quimioatrayente α de célula T inducible por INF- γ). CXCR3 se expresa principalmente en linfocitos asistentes T tipo 1 (Th1) activados, pero también se presenta en las células asesinas 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 (de aquí en adelante denominados el eje CXCR3) interviene en la conducción de las células que portan receptores a ubicaciones específicas en el organismo, particularmente a sitios de inflamación, lesiones inmunes y disfunción inmunológica y también está relacionado con el daño en tejidos, la inducción de apoptosis, el crecimiento celular y la angiostasis. CXCR3 y sus ligandos están regulados hacia arriba y altamente expresados en diversas situaciones patológicas que incluyen trastornos autoinmunes, inflamación, infección, rechazo de trasplante, fibrosis, neurodegeneración y cáncer.

Una función del eje CXCR3 en trastornos autoinmunes se corrobora por varias observaciones preclínicas y clínicas. Los trastornos autoinmunes 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 números incrementados 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 ulcerante) y diabetes mellitus 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 que se acaba de citar sugiere firmemente una función para CXCR3 en las enfermedades autoinmunes del ser humano.

Los modelos de enfermedad preclínicos realizados en ratones con deficiencia de CXCR3, ratones carentes de uno de los ligandos de CXCR3 o el uso de anticuerpos que bloquean la función de CXCR3 o bien uno de sus ligandos corroboran aún más una función del eje CXCR3 en la patología inmunológica. Por ejemplo, se ha demostrado que los ratones deficientes de CXCR3 o bien del ligando CXCL9 de CXCR3 exhiben 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 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 espacio terapéutico (Singh, U. P. y *col.* *J Interferon Cytokine Res* 2008, 28, 31). Además, experimentos llevados a cabo con tejido de ratones deficientes de CXCR3 sugieren una función para CXCR3 en la enfermedad celiaca, otro trastorno de tipo autoinmune (Lammers, K. M. y *col.* *Gastroenterology* 2008, 135, 194).

Enfermedades inflamatorias que están asociadas con una expresión elevada del eje CXCR3 incluyen enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC), asma, sarcoidosis, aterosclerosis y 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 CXCR3 positivas están incrementadas 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 descubrimientos sugieren que el eje CXCR3 puede estar relacionado con el reclutamiento de células inmunes 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 de CXCR3 (Nie, L. y col. *Respir Res* 2008, 9, 82).

5 En una investigación sobre aterosclerosis, se encontró expresión de CXCR3 en todas las células T dentro de las lesiones ateroscleróticas en humanos. Los ligandos CXCL9, CXCL10 y CXCL11 de CXCR3 se hallaron todos en células del endotelio y del músculo liso relacionadas con esas lesiones, lo cual sugiere que están involucrados en el reclutamiento y la retención de las células CXCR3 positivas, particularmente linfocitos T activados, observados dentro de lesiones de la pared vascular durante la aterogénesis (Mach, F. y col. *J Clin Invest* 1999, 104, 1041).

10 Los estudios preclínicos respaldan además 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 de CXCR3 muestran una fuerte resistencia al rechazo de aloinjerto (Hancock, W. W. y col. *J Exp Med* 2000, 192, 1515).

15 Las concentraciones plasmáticas de los ligandos de CXCR3 también se corresponden positivamente con diversas patologías hepáticas, que incluyen cirrosis y fibrosis hepática en humanos (Tacke, F. y col. *Liver Int* 2011, 31, 840).

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

25 En el sistema nervioso central, el bloqueo del eje CXCR3 puede tener efectos beneficiosos y prevenir la neurodegeneración. La expresión incrementada de CXCL10 en el SNC ha quedado demostrada en la isquemia, la enfermedad de Alzheimer, la esclerosis múltiple (EM) y el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH)-encefalitis. Por ejemplo, los experimentos *ex vivo* han demostrado que en tejido derivado de ratones deficientes de CXCR3 o de CXCL10, la muerte de las células neuronales disminuyó después del tratamiento con NMDA neurotóxico cuando se compara con tejido derivado de ratones silvestres (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.)

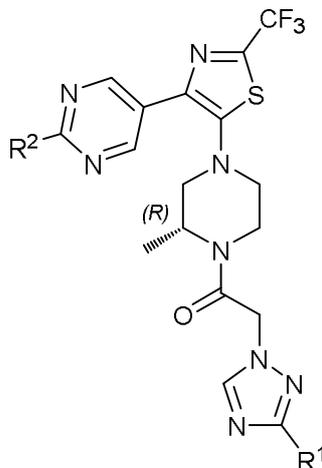
30 Los derivados de 4-tiazolil-piperidina como moduladores del receptor CXCR3 se han descrito en los documentos WO 2007/064553 y WO 2007/070433.

35 Diferentes derivados de 1-(piperazin-1-il)-2-heteroaril-etanona como moduladores del receptor CXCR3 se han descrito 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*, 244^a ACS National Meeting, Filadelfia, EE.UU., 19-23 de agosto de 2012).

40 Ahora se ha descubierto que los derivados de (R)-2-metil-piperazina de Fórmula (I) son potentes moduladores de CXCR3 con un perfil sorprendentemente mejorado en un ensayo hERG Q-Patch que indica un riesgo reducido de prolongación QT. Estos derivados pueden resultar útiles para el tratamiento de enfermedades que se medían o se sostienen a través del eje CXCR3, que incluyen trastornos autoinmunes (por ejemplo, artritis reumatoide, esclerosis múltiple, enfermedad inflamatoria intestinal, lupus eritematoso sistémico, nefritis lúpica, cistitis intersticial, enfermedad celiaca), trastornos inflamatorios (por ejemplo, asma, EPOC, aterosclerosis, miocarditis, sarcoidosis), rechazo de trasplante, fibrosis (por ejemplo, cirrosis hepática), neurodegeneración y condiciones que involucran la muerte neuronal (por ejemplo, enfermedad de Alzheimer, enfermedad de Huntington) y cáncer.

45

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



Fórmula (I)

en la que

- 5 **R¹** representa alquilo (C₁₋₄), alcoxi (C₁₋₂)-alquilo (C₁₋₂), hidroxí-alquilo (C₁₋₄) o -C(O)NH₂; y
R² representa cicloalquilo (C₃₋₆), alcoxi (C₁₋₄), cicloalcoxi (C₃₋₆) o fluoroalquilo (C₁₋₂);

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

Para evitar todo atisbo de duda, los compuestos de Fórmula (I) tienen configuración (R) en el átomo de carbono asimétrico del anillo de piperazina.

- 10 Las definiciones proporcionadas en el presente documento pretenden aplicarse de modo uniforme a los compuestos de Fórmula (I) como se definen en una cualquiera de las realizaciones 1) a 23) y, *mutatis mutandis*, a lo largo de toda la descripción y las reivindicaciones a menos que expresamente se establezca una definición en contrario que proporcione una definición más amplia o más restringida. Se deja bien en claro que una definición o una definición preferida de un término define y puede reemplazar al respectivo término independientemente de (y en combinación con) cualquier definición o definición preferida de alguno o la totalidad de los otros términos como se definen en el presente documento.

- 20 Los compuestos de Fórmula (I) como se definen en una cualquiera de las realizaciones 1) a 23), pueden contener uno o varios centros estereogénicos o asimétricos, tales como uno o varios átomos de carbono asimétricos. Los compuestos de Fórmula (I) pueden estar presentes, posteriormente, como mezclas de estereoisómeros o en una forma estereoisoméricamente enriquecida, preferentemente como estereoisómeros puros. Las mezclas de estereoisómeros pueden ser separadas de manera conocida por la persona capacitada en la técnica.

- 25 En el contexto de la presente invención, el término "enriquecido", por ejemplo, cuando se usa en el contexto de los enantiómeros, se entiende en su sentido de que especialmente el respectivo enantiómero está presente en una proporción (*mutatis mutandis*: pureza) de por lo menos 70:30 y especialmente de por lo menos 90:10 (*mutatis mutandis*: pureza de 70 %/90 %) con respecto al otro enantiómero respectivo. Preferentemente el término se refiere al respectivo enantiómero 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 en su sentido de que especialmente el respectivo estereoisómero/composición/compuesto, etc., consiste en una cantidad de al menos 90, especialmente de por lo menos 95 y especialmente de por lo menos 99 por ciento por peso del respectivo estereoisómero/composición/compuesto, etc., puro.

- 30 El término "alquilo", usado por sí solo o en combinación, se refiere a una cadena de hidrocarburo saturado lineal o ramificada que contiene 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 definió anteriormente que contiene x a y átomos de carbono. Por ejemplo, un grupo alquilo (C₁₋₄) contiene de uno a cuatro átomos de carbono. Ejemplos de grupos alquilo (C₁₋₄) son metilo, etilo, *n*-propilo, *iso*-propilo, *n*-butilo, *iso*-butilo, *sec*-butilo y *terc*-butilo. Ejemplos de grupos alquilo (C₁₋₂) son metilo y etilo. En el caso cuando **R¹** representa "alquilo (C₁₋₄)", el término significa metilo, etilo, *n*-propilo, *iso*-propilo, *n*-butilo, *iso*-butilo, *sec*-butilo y *terc*-butilo; preferentemente metilo, etilo, *n*-propilo, *iso*-propilo y *terc*-butilo; y más preferentemente, etilo e *iso*-propilo.

- 40 El término "alcoxi", usado por sí solo o en combinación, se refiere a un alquil-O- en el que el grupo alquilo es como se definió anteriormente. La expresión "alcoxi (C_{x-y})" (x e y son cada uno un número entero) se refiere a un grupo alcoxi como se definió anteriormente que contiene x a y átomos de carbono. Por ejemplo, un grupo alcoxi (C₁₋₄)

significa un grupo de la fórmula alquilo (C₁₋₄)-O- en el que la expresión "alquilo (C₁₋₄)" posee el significado indicado previamente. Ejemplos de grupos alcoxi (C₁₋₄) son metoxi, etoxi, *n*-propoxi, *iso*-propoxi, *n*-butoxi, *iso*-butoxi, *sec*-butoxi y *terc*-butoxi. Ejemplos de grupos alcoxi (C₁₋₂) son metoxi y etoxi. En el caso en el que **R**² representa "alcoxi (C₁₋₄)", el término 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)", usado por sí solo o en combinación, se refiere a un grupo alquilo como se definió anteriormente que contiene de uno a cuatro átomos de carbono, en el que un átomo de hidrógeno se ha reemplazado por hidroxilo. Ejemplos de dichos grupos son hidroximetilo, 1-hidroxietilo, 2-hidroxietilo, 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 el que "**R**¹" representa "hidroxi-alquilo (C₁₋₄)", la expresión significa hidroximetilo, 1-hidroxietilo, 2-hidroxietilo, 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 hidroximetilo, 1-hidroxietilo y 2-hidroxi-prop-2-ilo y más preferido 1-hidroxietilo.

La expresión "alcoxi (C_{xa-ya})-alquilo (C_{x-y})" (x, xa y y e ya son, cada uno, un número entero) se refiere a un grupo alquilo como se definió anteriormente que contiene x a y átomos de carbono, en el que un átomo de hidrógeno se ha reemplazado por alcoxi (C_{xa-ya}) como se definió anteriormente que contiene 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 definió anteriormente que contiene uno o dos átomos de carbono, en donde un átomo de hidrógeno se ha reemplazado por alcoxi (C₁₋₂) como se definió anteriormente que contiene uno o dos átomos de carbono. Ejemplos de grupos alcoxi (C₁₋₂)-alquilo (C₁₋₂) son metoximetilo, 1-metoxietilo, 2-metoxietilo, etoximetilo, 1-etoxietilo y 2-etoxietilo. En el caso cuando "**R**¹" representa "alcoxi (C₁₋₂)-alquilo (C₁₋₂)", la expresión significa metoximetilo, 1-metoxietilo, 2-metoxietilo, etoximetilo, 1-etoxietilo y 2-etoxietilo y preferentemente metoximetilo.

El término "fluoroalquilo" se refiere a un grupo alquilo como se definió anteriormente que contiene uno o dos átomos de carbono en donde uno o varios (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 definió anteriormente que contiene x a y átomos de carbono. Por ejemplo, un grupo fluoroalquilo (C₁₋₂) contiene uno o dos átomos de carbono en donde uno a cinco átomos de hidrógeno han sido reemplazados por flúor. 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 el que **R**² representa "fluoroalquilo (C₁₋₂)", 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.

El término "cicloalquilo", usado por sí solo o en combinación, se refiere a un anillo carbocíclico saturado que contiene 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 definió anteriormente que contiene x a y átomos de carbono. Por ejemplo, un grupo cicloalquilo (C₃₋₆) contiene de tres a seis átomos de carbono. Ejemplos de grupos cicloalquilo (C₃₋₆) son ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo y ciclohexilo. En el caso en el que "**R**²" representa "cicloalquilo (C₃₋₆)", la expresión significa ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo y ciclohexilo y, preferentemente, ciclopropilo.

El término "cicloalcoxi", usado por sí solo o en combinación, se refiere a un grupo cicloalquil-O- en el que el grupo cicloalquilo es como se definió anteriormente. El término "cicloalcoxi (C_{x-y})" (x e y son cada uno un número entero) se refiere a un grupo cicloalcoxi como se definió anteriormente que contiene x a y átomos de carbono. Por ejemplo, un grupo cicloalcoxi (C₃₋₆) significa un grupo de la fórmula cicloalquil-O- en el que la expresión "cicloalquilo (C₃₋₆)" posee el significado indicado previamente. Ejemplos de grupos cicloalcoxi (C₃₋₆) son ciclopropiloxi, ciclobutiloxi, ciclopentiloxi y ciclohexiloxi. En el caso en el que **R**² representa "cicloalcoxi (C₃₋₆)", la expresión significa ciclopropiloxi, ciclobutiloxi, ciclopentiloxi y ciclohexiloxi y, preferentemente, ciclobutiloxi.

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

R¹ representa alquilo (C₁₋₄), alcoxi (C₁₋₂)-alquilo (C₁₋₂) o hidroxi-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 tales compuestos.

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

R¹ 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 tales compuestos.

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

1), en la que

R¹ representa metilo, etilo, *n*-propilo, *iso*-propilo, *terc*-butilo, metoxi-metilo, hidroximetilo, 1-hidroxietilo, 2-hidroxiprop-2-ilo o -C(O)NH₂; y

R² representa ciclopropilo, etoxi, ciclobutiloxi o trifluorometilo;

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

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

R¹ representa etilo, *n*-propilo, *iso*-propilo, *terc*-butilo, metoxi-metilo o 1-hidroxietilo; y

R² representa ciclopropilo, etoxi o trifluorometilo;

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

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

R¹ representa etilo, *n*-propilo, *iso*-propilo o *terc*-butilo; y

R² representa ciclopropilo, etoxi o trifluorometilo;

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

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

R¹ representa alquilo (C₁₋₄) o alcoxi (C₁₋₂)-alquilo (C₁₋₂); y

R² representa cicloalquilo (C₃₋₆);

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

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

R¹ representa etilo, *iso*-propilo o *terc*-butilo; y

R² representa ciclopropilo;

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

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

R¹ representa alquilo (C₁₋₄) o alcoxi (C₁₋₂)-alquilo (C₁₋₂); y

R² representa alcoxi (C₁₋₄);

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

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

R¹ representa etilo, *iso*-propilo o *terc*-butilo; y

R² representa etoxi;

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

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

R¹ representa alquilo (C₁₋₄), alcoxi (C₁₋₂)-alquilo (C₁₋₂), hidroxialquilo (C₁₋₄) o -C(O)NH₂; y

R² representa fluoroalquilo (C₁₋₂);

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

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

R¹ representa metilo, etilo, *n*-propilo, *iso*-propilo, *terc*-butilo, metoxi-metilo, hidroximetilo, 1-hidroxietilo, 2-hidroxiprop-2-ilo o -C(O)NH₂; y

R² representa trifluorometilo;

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

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

R¹ representa etilo, *n*-propilo, *iso*-propilo, *terc*-butilo, metoxi-metilo o 1-hidroxietilo; y

R² representa trifluorometilo;

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

14) Una realización adicional de la invención se refiere a compuestos de Fórmula (I) de acuerdo con una cualquiera de las realizaciones 1), 2), 7), 9) u 11), en las que

R¹ representa alquilo (C₁₋₄);

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

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

cualquiera de las realizaciones 1) a 5), 7), 9) u 11) a 13), en las que

R¹ representa etilo, *n*-propilo, *iso*-propilo o *terc*-butilo;

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

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

cualquiera de las realizaciones 1), 2), 7), 9) u 11), en las que

R¹ representa alcoxi (C₁₋₂)-alquilo (C₁₋₂);

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

10 17) Una realización adicional de la invención se refiere a compuestos de Fórmula (I) de acuerdo con una cualquiera de las realizaciones 1), 2) u 11), en las que

R¹ representa hidroxil-alquilo (C₁₋₄);

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

15 18) Una realización adicional de la invención se refiere a compuestos de Fórmula (I) de acuerdo con una cualquiera de las realizaciones 1), 2), 3) o 14) a 17), en las que

R² representa cicloalquilo (C₃₋₆);

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

19) Una realización adicional de la invención se refiere a compuestos de Fórmula (I) de acuerdo con una cualquiera de las realizaciones 1), 2), 3) o 14) a 17), en las que

R² representa alcoxi (C₁₋₄);

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

20 20) Una realización adicional de la invención se refiere a compuestos de Fórmula (I) de acuerdo con una cualquiera de las realizaciones 1) o 14) a 17), en las que

R² representa cicloalcoxi (C₃₋₆);

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

25 21) Una realización adicional de la invención se refiere a compuestos de Fórmula (I) de acuerdo con una cualquiera de las realizaciones 1), 2), 3) o 14) a 17), en las que

R² representa fluoroalquilo (C₁₋₂);

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

22) Ejemplos de compuestos de Fórmula (I) como se definen en la realización 1) se seleccionan del grupo que consiste en:

- 30 1-((R)-4-[4-(2-etoxi-pirimidin-5-il)-2-trifluorometil-tiazol-5-il]-2-metil-piperazin-1-il)-2-(3-isopropil-[1,2,4]triazol-1-il)-etanona;
- 1-((R)-4-[4-(2-etoxi-pirimidin-5-il)-2-trifluorometil-tiazol-5-il]-2-metil-piperazin-1-il)-2-(3-etil-[1,2,4]triazol-1-il)-etanona;
- 35 2-(3-*terc*-butil-[1,2,4]triazol-1-il)-1-((R)-4-[4-(2-etoxi-pirimidin-5-il)-2-trifluorometil-tiazol-5-il]-2-metil-piperazin-1-il)-etanona;
- 1-((R)-4-[4-(2-etoxi-pirimidin-5-il)-2-trifluorometil-tiazol-5-il]-2-metil-piperazin-1-il)-2-(3-metoximetil-[1,2,4]triazol-1-il)-etanona;
- amida del ácido 1-(2-((R)-2-metil-4-[2-trifluorometil-4-(2-trifluorometil-pirimidin-5-il)-tiazol-5-il]-piperazin-1-il)-2-oxo-etil)-1H-[1,2,4]triazol-3-carboxílico;
- 40 2-(3-etil-[1,2,4]triazol-1-il)-1-((R)-2-metil-4-[2-trifluorometil-4-(2-trifluorometil-pirimidin-5-il)-tiazol-5-il]-piperazin-1-il)-etanona;
- 2-(3-isopropil-[1,2,4]triazol-1-il)-1-((R)-2-metil-4-[2-trifluorometil-4-(2-trifluorometil-pirimidin-5-il)-tiazol-5-il]-piperazin-1-il)-etanona;
- 45 2-(3-*terc*-butil-[1,2,4]triazol-1-il)-1-((R)-2-metil-4-[2-trifluorometil-4-(2-trifluorometil-pirimidin-5-il)-tiazol-5-il]-piperazin-1-il)-etanona;
- 2-(3-metoximetil-[1,2,4]triazol-1-il)-1-((R)-2-metil-4-[2-trifluorometil-4-(2-trifluorometil-pirimidin-5-il)-tiazol-5-il]-piperazin-1-il)-etanona;
- 2-(3-hidroximetil-[1,2,4]triazol-1-il)-1-((R)-2-metil-4-[2-trifluorometil-4-(2-trifluorometil-pirimidin-5-il)-tiazol-5-il]-piperazin-1-il)-etanona;
- 50 1-((R)-2-metil-4-[2-trifluorometil-4-(2-trifluorometil-pirimidin-5-il)-tiazol-5-il]-piperazin-1-il)-2-(3-propil-[1,2,4]triazol-1-il)-etanona;
- 2-[3-(1-hidroxi-etil)-[1,2,4]triazol-1-il]-1-((R)-2-metil-4-[2-trifluorometil-4-(2-trifluorometil-pirimidin-5-il)-tiazol-5-il]-piperazin-1-il)-etanona;
- 55 2-[3-(1-hidroxi-1-metil-etil)-[1,2,4]triazol-1-il]-1-((R)-2-metil-4-[2-trifluorometil-4-(2-trifluorometil-pirimidin-5-il)-tiazol-5-il]-piperazin-1-il)-etanona;
- 1-((R)-4-[4-(2-ciclobutoxi-pirimidin-5-il)-2-trifluorometil-tiazol-5-il]-2-metil-piperazin-1-il)-2-(3-isopropil-[1,2,4]triazol-1-il)-etanona;
- 1-((R)-4-[4-(2-ciclopropil-pirimidin-5-il)-2-trifluorometil-tiazol-5-il]-2-metil-piperazin-1-il)-2-(3-etil-[1,2,4]triazol-1-il)-etanona;

1-((R)-4-[4-(2-ciclopropil-pirimidin-5-il)-2-trifluorometil-tiazol-5-il]-2-metil-piperazin-1-il)-2-(3-isopropil-[1,2,4]triazol-1-il)-etanolona;
 2-(3-*terc*-butil-[1,2,4]triazol-1-il)-1-((R)-4-[4-(2-ciclopropil-pirimidin-5-il)-2-trifluorometil-tiazol-5-il]-2-metil-piperazin-1-il)-etanolona;
 5 1-((R)-4-[4-(2-ciclopropil-pirimidin-5-il)-2-trifluorometil-tiazol-5-il]-2-metil-piperazin-1-il)-2-(3-metoximetil-[1,2,4]triazol-1-il)-etanolona;
 1-((R)-4-[4-(2-etoxi-pirimidin-5-il)-2-trifluorometil-tiazol-5-il]-2-metil-piperazin-1-il)-2-(3-metil-[1,2,4]triazol-1-il)-etanolona;
 10 2-(3-metil-[1,2,4]triazol-1-il)-1-((R)-2-metil-4-[2-trifluorometil-4-(2-trifluorometil-pirimidin-5-il)-tiazol-5-il]-piperazin-1-il)-etanolona; y
 1-((R)-4-[4-(2-ciclopropil-pirimidin-5-il)-2-trifluorometil-tiazol-5-il]-2-metil-piperazin-1-il)-2-(3-metil-[1,2,4]triazol-1-il)-etanolona;

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

23) La invención, por consiguiente, se refiere a compuestos de la Fórmula (I) como se define en la realización 1) y a tales compuestos limitados además por las características de cualquiera de las realizaciones 2) a 22), todas ellas considerando sus respectivas dependencias; a sales farmacéuticamente aceptables de los mismos; y al uso de tales 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 especialmente trastornos autoinmunes, enfermedades inflamatorias, enfermedades infecciosas, rechazo de trasplante, fibrosis, trastornos neurodegenerativos y cáncer. Especialmente las siguientes realizaciones relativas a los compuestos de Fórmula (I) son, por lo tanto, posibles y se encuentran intencionalmente y específicamente reveladas en la presente en forma individualizada:

1, 2+1, 3+1, 4+1, 5+1, 6+1, 7+1, 8+1, 9+1, 10+1, 11+1, 12+1, 13+1, 14+1, 14+2+1, 14+7+1, 14+9+1, 14+11+1, 15+1, 15+2+1, 15+3+1, 15+4+1, 15+5+1, 15+7+1, 15+9+1, 15+11+1, 15+12+1, 15+13+1, 16+1, 16+2+1, 16+7+1, 16+9+1, 16+11+1, 17+1, 17+2+1, 17+11+1, 18+1, 18+2+1, 18+3+1, 18+14+1, 18+14+2+1, 18+14+7+1, 18+14+9+1, 18+14+11+1, 18+15+1, 18+15+2+1, 18+15+3+1, 18+15+4+1, 18+15+5+1, 18+15+7+1, 18+15+9+1, 18+15+11+1, 18+15+12+1, 18+15+13+1, 18+16+1, 18+16+2+1, 18+16+7+1, 18+16+9+1, 18+16+11+1, 18+17+1, 18+17+2+1, 18+17+11+1, 19+1, 19+2+1, 19+3+1, 19+14+1, 19+14+2+1, 19+14+7+1, 19+14+9+1, 19+14+11+1, 19+15+1, 19+15+2+1, 19+15+3+1, 19+15+4+1, 19+15+5+1, 19+15+7+1, 19+15+9+1, 19+15+11+1, 19+15+12+1, 19+15+13+1, 19+16+1, 19+16+2+1, 19+16+7+1, 19+16+9+1, 19+16+11+1, 19+17+1, 19+17+2+1, 19+17+11+1, 20+1, 20+14+1, 20+14+2+1, 20+14+7+1, 20+14+9+1, 20+14+11+1, 20+15+1, 20+15+2+1, 20+15+3+1, 20+15+4+1, 20+15+5+1, 20+15+7+1, 20+15+9+1, 20+15+11+1, 20+15+12+1, 20+15+13+1, 20+16+1, 20+16+2+1, 20+16+7+1, 20+16+9+1, 20+16+11+1, 20+17+1, 20+17+2+1, 20+17+11+1, 21+1, 21+2+1, 21+3+1, 21+14+1, 21+14+2+1, 21+14+7+1, 21+14+9+1, 21+14+11+1, 21+15+1, 21+15+2+1, 21+15+3+1, 21+15+4+1, 21+15+5+1, 21+15+7+1, 21+15+9+1, 21+15+11+1, 21+15+12+1, 21+15+13+1, 21+16+1, 21+16+2+1, 21+16+7+1, 21+16+9+1, 21+16+11+1, 21+17+1, 21+17+2+1, 21+17+11+1, 22+1 y 23+1;

en la lista anterior, los números se refieren a las realizaciones de acuerdo con la numeración provista anteriormente en el presente documento, mientras que "+" indica la dependencia de otra realización. Las diferentes realizaciones individualizadas están separadas por comas. En otras palabras, "14+2+1", por ejemplo, se refiere a la realización 14) que depende de la realización 2), que depende de la realización 1), es decir la realización "14+2+1" corresponde a los compuestos de la realización 1) limitada a su vez por las características de las realizaciones 2) y 14).

Cuando se usa 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.

Cualquier referencia a un compuesto de Fórmula (I) como se define en cualquiera de las realizaciones 1) a 23) se debe entender también como referida a las sales (y especialmente las sales farmacéuticamente aceptables) de tales compuestos, según sea apropiado y conveniente.

La expresión "sales farmacéuticamente aceptables" se refiere a sales que retienen la actividad biológica deseada del compuesto en cuestión y presentan efectos toxicológicos indeseados mínimos. Tales sales incluyen sales de adición de ácidos y/o bases de carácter orgánico o inorgánico, dependiendo de la presencia de grupos básicos y/o ácidos en el compuesto en cuestión. En calidad de referencia, 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 Quééré (Eds.), RSC Publishing, 2012.

La presente invención también incluye compuestos de Fórmula (I) etiquetados isotópicamente, etiquetados especialmente con ²H (deuterio), compuestos que son idénticos a los compuestos de Fórmula (I), excepto porque uno o varios 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 normalmente en la naturaleza. Los compuestos de Fórmula (I) etiquetados isotópicamente, etiquetados especialmente con ²H (deuterio) y sus sales están abarcados por el alcance de la presente invención. La sustitución de hidrógeno por el isótopo más pesado ²H (deuterio) puede dar lugar 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 dar lugar a una inhibición reducida de las enzimas del citocromo P450, con el resultado, por ejemplo, de un perfil de seguridad mejorado. En una realización de la invención, los compuestos de Fórmula (I) no están etiquetados isotópicamente, o están etiquetados solamente con uno o varios átomos de deuterio. En una realización subordinada, los compuestos de Fórmula (I) no están etiquetados isotópicamente en absoluto. Los compuestos de Fórmula (I) etiquetados isotópicamente pueden prepararse de manera análoga a los procedimientos que se describirán seguidamente en la presente, aunque usando la variación isotópica apropiada de los reactivos o materiales de partida adecuados.

Cuando se usa la palabra "entre" para describir un intervalo numérico, se debe interpretar 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.

Excepto que sea usado con respecto a temperaturas, el término "aproximadamente" (o alternativamente "alrededor de") colocado antes de un valor numérico "X" se refiere, en la presente, a un intervalo que se extiende desde X menos 10 % de X hasta X más 10 % de X y preferentemente a un intervalo que se extiende desde X menos 5 % de X hasta X más 5 % de X. En el caso particular de las temperaturas, el término "aproximadamente" (o alternativamente "alrededor de") colocado antes de una temperatura "Y", se refiere, en la presente, a un intervalo que se extiende desde la temperatura Y menos 10 °C a Y más 10 °C y preferentemente a un intervalo que se extiende desde Y menos 5 °C a Y más 5 °C. Asimismo, el término "temperatura ambiente", como se usa en la presente, se refiere a una temperatura de aproximadamente 25 °C.

Los compuestos de Fórmula (I) como se definen en una cualquiera de las realizaciones 1) a 23) y sus sales farmacéuticamente aceptables pueden usarse como medicamentos, por ejemplo, en forma de composiciones farmacéuticas para la administración entérica (tal como especialmente oral) o parenteral (que incluye aplicación tópica o inhalación).

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

La presente invención también se refiere a un procedimiento para la prevención o el tratamiento de una enfermedad o trastorno mencionado 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 23).

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

Para evitar dudas, si se describe a los compuestos como útiles para la prevención o el tratamiento de determinadas enfermedades, tales compuestos también son adecuados para usar en la preparación de un medicamento para la prevención o el tratamiento de dichas enfermedades.

Otro aspecto de la invención se relaciona con un procedimiento para la prevención o el tratamiento de una enfermedad o trastorno de los que se mencionan más adelante 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 23) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

Los compuestos de acuerdo con la Fórmula (I) como se definen en una cualquiera de las realizaciones 1) a 23), 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.

Tales trastornos relativos a una disfunción del receptor CXCR3 o sus ligandos son enfermedades o trastornos en las que se necesita un modulador de un receptor CXCR3 humano. Los trastornos anteriormente mencionados pueden definirse, en particular, por comprender trastornos autoinmunes, enfermedades inflamatorias, enfermedades infecciosas, rechazo de trasplante, fibrosis, trastornos neurodegenerativos y cáncer.

Los trastornos autoinmunes pueden definirse por comprender artritis reumatoide (AR), esclerosis múltiple (EM), enfermedad inflamatoria intestinal (EII, que comprende enfermedad de Crohn y colitis ulcerante), 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 tipo I, uveítis, epiescleritis, escleritis, enfermedad de Kawasaki, uveo-retinitis, uveítis posterior, uveítis asociada con enfermedad de

Behcet, síndrome de uveomeningitis, encefalomiелitis alérgica, enfermedades atópicas tales como rinitis, conjuntivitis, dermatitis y enfermedades autoinmunes postinfecciosas que incluyen fiebre reumática y glomerulonefritis postinfecciosa.

5 Las enfermedades inflamatorias pueden definirse por comprender 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 con sarcoidosis; y obesidad.

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

El rechazo de trasplante se puede definir por comprender rechazo de órganos trasplantados tales como riñón, hígado, corazón, pulmón, páncreas, córnea y piel; enfermedades de injerto contra huésped; y vasculopatía crónica de aloinjerto.

15 La fibrosis se puede definir por comprender cirrosis hepática (que comprende cirrosis biliar primaria (CBP) y hepatitis autoinmune), fibrosis pulmonar idiopática, fibrosis renal, fibrosis de endomiocardio, esclerosis sistémica y artrofibrosis.

20 Los trastornos neurodegenerativos se pueden definir por comprender neurodegeneración y condiciones que involucran 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, ACV, 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.

30 El cáncer se puede definir por comprender todas las clases de cáncer tales como cáncer del intestino grueso, cáncer rectal, cáncer de mama, cáncer pulmonar, cáncer pulmonar de células no pequeñas, 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 cervical, 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 tales cánceres.

35 Especialmente, los compuestos de Fórmula (I) de acuerdo con una cualquiera de las realizaciones 1) a 23), o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, son adecuados para la prevención o el tratamiento de enfermedades seleccionadas de uno, varios o la totalidad de los siguientes grupos de enfermedades y trastornos:

1) Trastornos autoinmunes seleccionados de artritis reumatoide (AR), esclerosis múltiple (EM), enfermedad inflamatoria intestinal (EII, que comprende enfermedad de Crohn y colitis ulcerante), lupus eritematoso sistémico (LES), psoriasis, nefritis lúpica y diabetes tipo I;

40 2) Enfermedades inflamatorias seleccionadas de 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 de enfermedades de injerto contra huésped;

4) Fibrosis seleccionada de cirrosis hepática (que comprende cirrosis biliar primaria (CBP) y hepatitis autoinmune); y

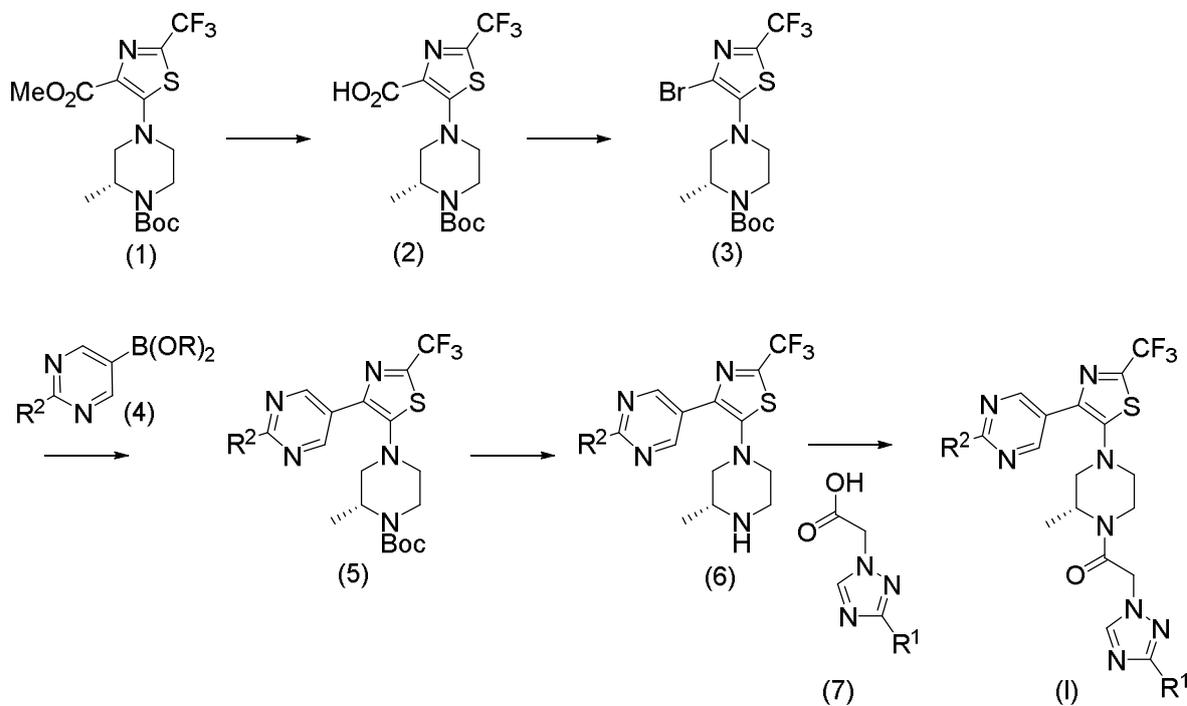
5) Trastornos neurodegenerativos seleccionados de síndrome de Guillain-Barré.

45 **Preparación de compuestos de Fórmula (I)**

50 Un aspecto adicional de la invención es un proceso para la preparación de compuestos de Fórmula (I). Los compuestos de acuerdo con la Fórmula (I) de la presente invención se pueden preparar a partir de materiales de partida comercialmente disponibles o bien conocidos de acuerdo con los procedimientos que se describen en la parte experimental; a través de procedimientos análogos; o de acuerdo con la secuencia general de reacciones que será descrita más adelante, en la que 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 define en la Sección experimental. En algunos casos, los grupos genéricos R¹ y R² podrían ser incompatibles con el conjunto ilustrado en los esquemas que siguen y por consiguiente, requerirán el uso de grupos protectores (PG). 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 tales grupos protectores, en tanto necesarios, están en su lugar. Los compuestos obtenidos también pueden ser convertidos en sales, especialmente sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, de manera conocida *per se*.

Vías de preparación general:



5

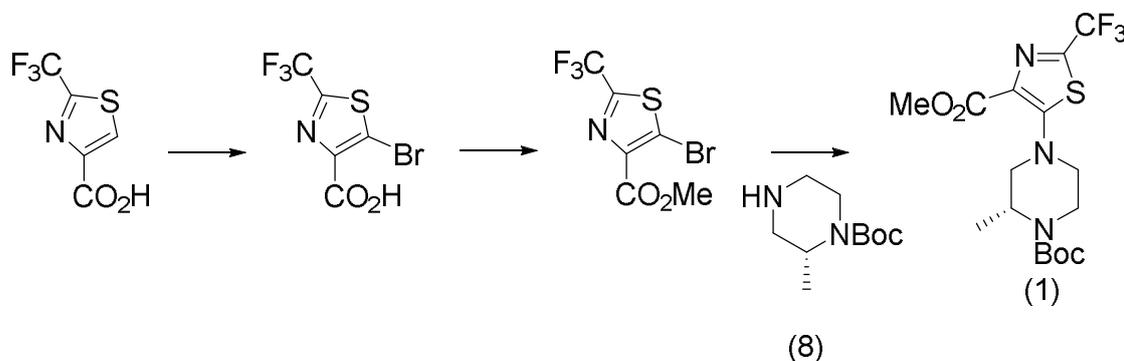
Esquema 1

10

15

20

Los compuestos de Fórmula (I) se pueden preparar a partir del compuesto intermedio (1), que se saponifica en condiciones convencionales (por ejemplo, NaOH ac. en MeOH) para dar compuestos de estructura (2) (Esquema 1). El grupo de ácido carboxílico en el compuesto de estructura (2) se convierte al bromo (3) correspondiente usando (diacetoxiyodo)benceno y LiBr en THF a TA. El acoplamiento Suzuki se puede llevar a cabo usando una pareja de acoplamiento de estructura (4), en la 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 calentando a una temperatura de aproximadamente 80 °C. El grupo protector Boc del compuesto intermedio obtenido (5) puede ser escindido posteriormente en condiciones ácidas, preferentemente usando HCl en un disolvente adecuado tal como dioxano y a una temperatura de aproximadamente TA para producir el compuesto de estructura (6). Los compuestos de Fórmula (I) pueden obtenerse en una etapa final mediante un acoplamiento de amida con un derivado de ácido carboxílico (7) usando procedimientos convencionales de acoplamiento de péptido 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.

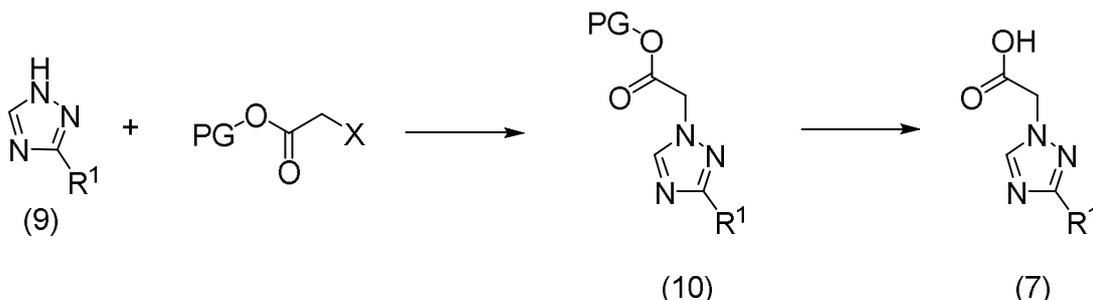


Esquema 2

Los compuestos de estructura (1) pueden sintetizarse después de la secuencia de reacción delineada en el Esquema 2. Se trata ácido 2-(trifluorometil)tiazol-4-carboxílico comercialmente disponible 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 nucleofílica aromática usando derivado de piperazina comercialmente disponible (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 compuestos de estructura (1).

Los compuestos de Fórmula (7) están comercialmente disponibles, o se pueden sintetizar siguiendo la ruta que se muestra en el Esquema 3.



Esquema 3

Un triazol de estructura (9) se puede alquilar usando un derivado de ácido acético de Fórmula X-CH₂-COO(PG), en el la que X es un grupo saliente tal como bromo y PG es un grupo protector adecuado para una función ácida (por ejemplo, bencilo), en presencia de una base tal como Cs₂CO₃, en un disolvente adecuado tal como MeCN y a una temperatura de aproximadamente TA.

La desprotección del compuesto intermedio (10), como la desprotección del bencilo en H₂, usando Pd/C como catalizador y EtOH como disolvente a una temperatura de aproximadamente TA, da lugar al compuesto de estructura (7). Otros grupos protectores adecuados de la función ácida y los procedimientos de protección y desprotección son bien conocidos por la persona capacitada en la técnica (véase especialmente "Protective Groups in Organic Synthesis", Greene T. W. y Wuts P. G. M., Wiley-Interscience, 1999).

Los compuestos de estructura (4) están comercialmente disponibles o pueden prepararse análogamente a los procedimientos conocidos por el experto en la materia tal como la reacción del respectivo derivado de 5-bromo-pirimidina con trisopropil borato y n-buLi en THF y tolueno a una temperatura de aproximadamente -78 °C.

Los compuestos de Fórmula (I) se pueden obtener a partir de otros compuestos de Fórmula (I) o sus análogos mediante la interconversión de un sustituyente en la posición R¹ a otro sustituyente R¹. Por ejemplo, un análogo de Fórmula (I) en la que R¹ representa bromo puede transferirse a un compuesto de Fórmula (I) en la que R¹ representa alquilo (C₂₋₄) mediante (i) reacción de Suzuki usando el respectivo derivado de éster del ácido alquenilborónico (C₂₋₄) (por ejemplo, pinacol éster del ácido isopropenilborónico i) en presencia de un catalizador de paladio tal como Pd(PPh₃)₂Cl₂ y (ii) hidrogenación usando, por ejemplo, hidrógeno en presencia de Pd/C en un disolvente tal como MeOH. Un compuesto de Fórmula (I) en la que R¹ representa -C(O)NH₂ puede prepararse mediante hidrólisis del respectivo nitrilo usando H₂SO₄ conc. en un disolvente tal como DCM. Además, un compuesto de Fórmula (I) en la que R¹ representa hidroxi-alquilo (C₁₋₄) se puede obtener a partir del respectivo compuesto en la que R¹ representa metoxi-alquilo (C₁₋₄) por desmetilación, usando BBr₃ en un disolvente tal como DCM o a partir de la respectiva cetona en la que R¹ representa -C(O)-alquilo (C₁₋₃) por reducción con NaBH₄.

Cuando los compuestos de Fórmula (I) se obtienen en forma de mezclas de enantiómeros, los enantiómeros se pueden separar 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 iPrOH, en presencia o ausencia de una amina tal como NEt₃ o DEA) y eluyente B (hexano o MeCN), a un caudal de 0,8 a 16 ml/min.

Sección experimental:

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

| | |
|-----|---|
| ac. | acuoso |
| Boc | <i>tert</i> -butiloxicarbonilo |
| BSA | albúmina de suero bovino |
| Bu | butilo |
| CC | cromatografía en columna en gel de sílice |
| CHO | ovario de hámster chino |
| CV | volumen de columna |

| | | |
|----|----------------|---|
| | DCM | diclorometano |
| | DEA | dietilamina |
| | DIPEA | <i>N</i> -etil-diisopropilamina |
| | DMF | dimetilformamida |
| 5 | DMSO | dimetilsulfóxido |
| | EA | acetato de etilo |
| | EDTA | ácido etilendiaminatetraacético |
| | EGTA | ácido etilen glicol tetraacético |
| | Et | etilo |
| 10 | FBS | suero bovino fetal |
| | FLIPR | lectora de placas 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 |
| 15 | 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-hidroxi)etil]oxano-3,4-diol |
| | h | hora(s) |
| | HATU | 2-(7-aza-1H-benzotriazol-1-il)-1,1,3,3-tetrametiluronio |
| | Hep | heptanos |
| | HEPES | ácido 4-(2-hidroxi)etil-piperazin-1-etansulfónico |
| 20 | HV | alto vacío |
| | HPLC | cromatografía líquida de alto rendimiento |
| | <i>i</i> Pr | <i>iso</i> -propilo |
| | CL | cromatografía líquida |
| | m | multiplete |
| 25 | M | molaridad [mol L ⁻¹] |
| | Me | metilo |
| | MS | espectrometría de masa |
| | min | minuto(s) |
| | RMN | espectroscopía de resonancia magnética nuclear |
| 30 | org. | orgánico/a |
| | PBS | solución salina tamponada con fosfato |
| | Pd/C | paladio sobre carbono |
| | PG | grupo protector |
| | Ph | fenilo |
| 35 | Prep | preparativo/a |
| | rpm | rotaciones por minuto |
| | TA | temperatura ambiente |
| | s | singlete |
| | sat. | saturado/a |
| 40 | TFA | ácido trifluoroacético |
| | THF | tetrahidrofurano |
| | TLC | cromatografía de capa delgada |
| | t _R | tiempo de retención |
| | UPLC | cromatografía líquida de ultra rendimiento |

45 I. Química

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

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

Procedimientos de caracterización usados:

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

I) CL-EM (A):

55 Columna Zorbax SB-Aq, 3,5 μm, 4,6 x 50 mm termostata 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 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 usa un gradiente lineal entre cada dos puntos de tiempo consecutivos):

ES 2 712 727 T3

| | | | | |
|------------------|----|-----|------|------|
| 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):

5 Se usó columna Acquity UPLC CSH C18, 1,7 μ m, 2,1 x 50 mm de DI de Waters, termostalizada 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 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 usa un gradiente lineal entre cada dos puntos de tiempo consecutivos):

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

10 La pureza y la identidad del compuesto se confirmaron además por espectroscopía de RMN (Bruker Avance II 400 MHz UltrashieldTM o Bruker AscendTM 500 equipada con una criosonda de DCH de 5 mm), ¹H (400 MHz o 500 MHz), ¹⁹F (376 MHz). Los desplazamientos químicos se registran en partes por millón (ppm) respecto de tetrametilsilano (TMS) o triclorofluorometano y las multiplicidades se dan como s (singlete) o m (multiplete).

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

I) CL-EM preparativa (I):

15 Se usó una columna X-Bridge (Waters C18, 10 μ m 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 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 siguientes (se usa un gradiente lineal entre cada dos puntos de tiempo consecutivos):

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

20

II) CL-EM preparativa (II):

25 Se usó una columna X-Bridge (Waters C18, 10 μ m 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 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 siguientes (se usa un gradiente lineal entre cada dos puntos de tiempo 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 |

III) CL-EM preparativa (III):

30 Se usó una columna X-Bridge (Waters C18, 10 μ m 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 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 siguientes (se usa un gradiente lineal entre cada dos puntos de tiempo consecutivos):

ES 2 712 727 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 |

IV) CL-EM preparativa (IV):

- 5 Se usó una columna Atlantis (Waters T3, 10 μ m 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 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 siguientes (se usa un gradiente lineal entre cada dos puntos de tiempo consecutivos):

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

V) CL-EM preparativa (V):

- 10 Se usó una columna X-Bridge (Waters C18, 10 μ m 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 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 siguientes (se usa un gradiente lineal entre cada dos puntos de tiempo consecutivos):

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

15 Procedimientos de HPLC quiral preparativa usados:

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

I) HPLC quiral preparativa (I):

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

II) HPLC quiral preparativa (II):

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

III) HPLC quiral preparativa (III):

- 25 Se usó una columna ChiralPak IB (5 μ m, 30 x 250 mm). El disolvente de elución fue Hep/EtOH 50/50, ejecutada durante 8 minutos y a un caudal de 34 ml/min.

IV) HPLC quiral preparativa (IV):

Se usó una columna ChiralPak IB (5 μ m, 20 x 250 mm). El disolvente de elución fue Hep/EtOH 50/50, 0,1 % DEA, ejecutada durante 18,7 min. y a un caudal de 16 ml/min.

- 30 V) HPLC quiral preparativa (V):

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

VI) HPLC quiral preparativa (VI):

Se usó una columna ChiralPak OZ-H (5 µm, 20 x 250 mm). El disolvente de elución fue Hep/EtOH 50/50, 0,1 % DEA, ejecutada durante 11 min. y a un caudal de 19 ml/min.

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

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

A una solución de ácido 2-(trifluorometil)tiazol-4-carboxílico (3,2 g) en THF anhidro (60 ml) en argón enfriada hasta -78 °C se le añadió n-buLi (1,6 M en hexano, 21,3 ml) por goteo durante 15 min de manera que la temperatura interna no sobrepasara -60 °C. Después se añadió una solución de Br₂ (0,92 ml) en ciclohexano (8 ml) por goteo 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 la adición de agua (50 ml). Se añadió ácido cítrico (10 %) hasta pH = 2 y la mezcla se extrajo con EA. Las capas org. se lavaron con salmuera, se secaron (MgSO₄), se filtraron y se evaporaron hasta la sequedad, para obtener 4,15 g de un sólido de color pardo, 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

15 A una solución del 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 desprendió parcialmente por evaporación. El residuo se diluyó con DCM y se lavó con Na₂CO₃ ac. sat. (1x), agua (1x) y salmuera (1x) y las fases ac. se extrajeron con DCM (2x). Las capas org. combinadas se secaron sobre MgSO₄, se filtraron, se evaporaron y se evaporaron a HV, para obtener 12 g de resina de color pardo. CL-EM (A): t_R = 0,83 min. F-RMN (CD₃OD): -63,59 ppm (s).

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

25 A una solución del compuesto intermedio 1.2 (10 g) en MeCN (250 ml) se le añadieron (R)-1-N-Boc-2-metilpiperazina (7,19 g) y DIPEA (8,85 ml) a TA. La mezcla de reacción se agitó a 80 °C durante 43 h. Después de enfriarse, la mezcla de reacción se diluyó con EA y se lavó con agua y salmuera. Las capas ac. se extrajeron con EA. Las capas org. combinadas se secaron sobre MgSO₄, se filtraron y se evaporaron hasta la sequedad. El producto en bruto se purificó por CC (Biotage, SNAP 340 g, disolvente A: Hep; disolvente B: EA; gradiente en % de B: 10 para 5CV, 10 a 30 para 5CV, 30 para 5CV), para obtener 9,14 g de resina de color amarillo. CL-EM (A): t_R = 0,97 minutos; [M+H]⁺: 410,0.

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

30 A una solución del compuesto intermedio 1.3 (4,25 g) en EtOH (40 ml) se le añadió NaOH 1 M (40 ml) a TA y la mezcla de reacción se agitó durante 1 h 20. El disolvente se desprendió por evaporación y el residuo se acidificó hasta pH 2 mediante la adición de ácido cítrico ac. (10 %). La capa ac. se extrajo con DCM (3x) y las capas org. combinadas se secaron sobre Na₂SO₄ y se concentraron hasta la sequedad, para obtener 4,1 g de un sólido de color naranja. CL-EM (A): t_R = 0,88 minutos; [M+H]⁺: 395,9.

35 **1.5. Éster terc-butílico del ácido (R)-4-(4-bromo-2-trifluorometil-tiazol-5-il)-2-metil-piperazin-1-carboxílico**

40 A una solución del compuesto intermedio 1.4 (10,17 g) en THF (210 ml) se le añadieron LiBr (2,26 g) y (diacetoxiyodo)benceno (8,45 g) a TA. La suspensión resultante se agitó a TA durante 1 h 30. La mezcla de reacción se diluyó con H₂O y se extrajo con DCM (3x). Las capas org. combinadas se secaron sobre MgSO₄, se filtraron y se evaporaron hasta la 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: 5 para 5CV, 5 a 10 para 3CV), para obtener 9,63 g en forma de sólido de color amarillo. CL-EM (A): t_R = 1,04 minutos; [M+H]⁺: 429,2.

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

45 Una mezcla del compuesto intermedio 1.5 (1,63 g), ácido 2-etoxipirimidin-5-borónico (778 mg), Pd(PPh₃)₂Cl₂ (152 mg), Na₂CO₃ 1M (12 ml) en MeCN (12 ml) se agitó enérgicamente a 80 °C en argón durante una noche. La mezcla de reacción se dejó enfriar hasta TA, se diluyó con H₂O y se extrajo con DCM (3x). Las capas org. combinadas se secaron sobre MgSO₄, se filtraron y se evaporaron hasta la sequedad. El producto en bruto se purificó por CC (Biotage, cartucho de 50 g SNAP, disolvente A: Hep; disolvente B: EA; gradiente en % de B: 10 para 5CV, 10 a 30 para 5CV, 30 para 3CV), para obtener 1,35 g de una resina de color amarillo pálido. CL-EM (A): t_R = 1,04 minutos; [M+H]⁺: 473,9.

1.7. 2-etoxi-5-[5-((R)-3-metil-piperazin-1-il)-2-trifluorometil-tiazol-4-il]-pirimidina

A una solución del compuesto intermedio 1.6 (1,32 g) en DCM (45 ml) se le añadió TFA (4,28 ml) a TA. La mezcla resultante se agitó a TA durante una noche. La mezcla de reacción se trató con NaOH 1M hasta pH=14 y se extrajo con DCM (3x). Las capas org. combinadas se secaron sobre MgSO₄, se filtraron, se evaporaron y se secaron a HV,

para obtener 1,01 g de un sólido de color beis. CL-EM (A): $t_R = 0,64$ minutos; $[M+H]^+$: 374,0.

1.8. (3-Bromo-[1,2,4]triazol-1-il)-acetato, sal de litio

5 A una solución de (3-bromo-1H-1,2,4-triazol-1-il)acetato de etilo (200 mg) en THF (0,75 ml) y EtOH (0,75 ml) se le añadió H₂O (0,5 ml) seguido de LiOH 2M (0,47 ml). La mezcla de reacción se agitó a TA durante una noche, se separó por evaporación y el residuo se secó a HV, para obtener 201 mg de un sólido de color blanco. CL-EM (A): $t_R = 0,29$ minutos; $[M+H]^+$: 205,9.

1.9. 2-(3-Bromo-[1,2,4]triazol-1-il)-1- $\{(R)-4-[4-(2-etoxi-pirimidin-5-il)-2-trifluorometil-tiazol-5-il]-2-metil-piperazin-1-il\}$ -etanona

10 Una mezcla del compuesto intermedio 1.7 (120 mg), compuesto intermedio 1.8 (76 mg), HATU (159 mg) y DIPEA (82 μ l) en DCM (4 ml) y DMF (1 ml) se agitó a TA durante una noche. Se retiró DCM por evaporación y el producto en bruto se purificó por CL-EM Prep. (IV), para obtener 102 mg de un sólido de color blanco. CL-EM (A): $t_R = 0,9$ minutos; $[M+H]^+$: 561,0.

1.10. 1- $\{(R)-4-[4-(2-etoxi-pirimidin-5-il)-2-trifluorometil-tiazol-5-il]-2-metil-piperazin-1-il\}$ -2-(3-isopropenil-[1,2,4]triazol-1-il)-etanona

15 Una mezcla del compuesto intermedio 1.9 (40 mg), pinacol éster del ácido isopropenil borónico (15,1 mg), Pd(PPh₃)₂Cl₂ (2,8 mg), Na₂CO₃ 1M (1 ml) en MeCN (1 ml) se agitó enérgicamente a 80 °C en argón durante 2 h. La mezcla de reacción se dejó enfriar hasta TA y se evaporó hasta la sequedad. El producto en bruto se purificó por CL-EM Prep. (I). CL-EM (A): $t_R = 0,9$ minutos; $[M+H]^+$: 523,2.

20 1.11. 1- $\{(R)-4-[4-(2-etoxi-pirimidin-5-il)-2-trifluorometil-tiazol-5-il]-2-metil-piperazin-1-il\}$ -2-(3-isopropil-[1,2,4]triazol-1-il)-etanona

25 Un matraz que contenía el compuesto intermedio 1.10 (g), Pd/C (1,5 mg) en MeOH (1 ml) se evacuó y se y recargó con argón (3x), después se evacuó y se recargó con H₂ (3x) y la mezcla de reacción se agitó a TA durante una noche. La mezcla de reacción se filtró en un filtro de jeringa y el filtrado se evaporó hasta la sequedad. El producto en bruto se purificó por CL-EM Prep. (IV), para obtener 7 mg de un sólido de color blanco. CL-EM (B): $t_R = 1,11$ minutos; $[M+H]^+$: 525,2.

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

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

30 A una solución de 3-etil-1H-1,2,4-triazol (2 g) en MeCN (125 ml) se le añadió Cs₂CO₃ (6,37 g) seguido de bromoacetato de bencilo (3,23 ml). La mezcla de reacción se agitó a TA durante una noche y se evaporó hasta la sequedad. El residuo se absorbió absorbido en EA y se lavó con agua. Las capas ac. se extrajeron con EA (2x) y las capas org. combinadas se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se evaporaron hasta la sequedad. El residuo se purificó por CC (Biotage, cartucho de 100 g SNAP, disolvente A: DCM; disolvente B: DCM/MeOH 8:2; gradiente en % de B: 15 para 4CV, 15 a 100 para 4CV, 100 para 1CV), para obtener 3,89 g como primera fracción de elución (mezcla de dos regioisómeros de triazol) y 309 mg como segunda fracción de elución éster bencílico del ácido ((3-etil-[1,2,4]triazol-4-il)-acético). La mezcla de regioisómeros se purificó por HPLC quiral preparativa (I). Primera fracción de elución: Éster bencílico del ácido (5-etil-[1,2,4]triazol-1-il)-acético: 1,39 g de aceite de color amarillo. 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.

40 Segunda fracción de elución: Éster bencílico del ácido (3-etil-[1,2,4]triazol-1-il)-acético: 2,08 g de sólido amarillo. CL-EM (A): $t_R = 0,71$ minutos; $[M+H]^+$: 246,2. Señal Roesy observada entre CH a 8,08 ppm (triazol) y CH₂CO₂ a 4,96 ppm.

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

45 Un matraz que contenía éster bencílico del ácido (3-etil-[1,2,4]triazol-1-il)-acético de la etapa 2.1 (2,06 g), Pd/C (445 mg) en EtOH (20 ml) se evacuó y se recargó con argón (3x), después se evacuó y se recargó con H₂ (3x) y la mezcla de reacción se agitó a TA durante 9 h. La mezcla de reacción se filtró sobre un tapón de celite y el filtrado se evaporó hasta la sequedad, para obtener 1,27 g de un sólido de color blanco. CL-EM (A): $t_R = 0,25$ minutos; $[M+H]^+$: 156,2.

2.3. 1- $\{(R)-4-[4-(2-etoxi-pirimidin-5-il)-2-trifluorometil-tiazol-5-il]-2-metil-piperazin-1-il\}$ -2-(3-etil-[1,2,4]triazol-1-il)-etanona

50 Una mezcla del compuesto intermedio 1.7 (50 mg), compuesto intermedio 2.2 (21 mg), HATU (66 mg) y NEt₃ (28 μ l) en DCM (1,5 ml) se agitó a TA durante una noche. La mezcla de reacción se evaporó hasta la sequedad y el producto en bruto se purificó por CL-EM Prep. (I), para obtener 15 mg de un sólido de color blanco. CL-EM (B): $t_R = 1,05$ minutos; $[M+H]^+$: 511,2.

Ejemplo 3: 2-(3-*terc*-butil-[1,2,4]triazol-1-il)-1-((R)-4-[4-(2-etoxi-pirimidin-5-il)-2-trifluorometil-tiazol-5-il]-2-metil-piperazin-1-il)-etanona**3.1. Éster bencílico del ácido (3-*terc*-butil-[1,2,4]triazol-1-il)-acético**

5 Este compuesto se preparó usando un procedimiento análogo al del Ejemplo 2, etapa 2.1, pero 3-*terc*-butil-1H-1,2,4-triazol reemplazó al 3-etil-1H-1,2,4-triazol. El compuesto deseado se obtuvo después de CC como regioisómero único. CL-EM (A): $t_R = 0,73$ minutos; $[M+H]^+$: 274,1.

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

10 Este compuesto se preparó usando un procedimiento análogo al del Ejemplo 2, etapa 2.2, pero el compuesto intermedio 3.1 reemplazó al éster bencílico del ácido (3-etil-[1,2,4]triazol-1-il)-acético. CL-EM (A): $t_R = 0,36$ minutos; $[M+H]^+$: 184,3.

3.3. 2-(3-*terc*-butil-[1,2,4]triazol-1-il)-1-((R)-4-[4-(2-etoxi-pirimidin-5-il)-2-trifluorometil-tiazol-5-il]-2-metil-piperazin-1-il)-etanona

15 Este compuesto se preparó usando un procedimiento análogo al del Ejemplo 2 etapa 2.3, pero el compuesto intermedio 3.2 reemplazó a los compuestos intermedios 2,2. El compuesto deseado se purificó por CL-EM Prep. (IV). CL-EM (A): $t_R = 0,84$ minutos; $[M+H]^+$: 539,1.

Ejemplo 4: 1-((R)-4-[4-(2-etoxi-pirimidin-5-il)-2-trifluorometil-tiazol-5-il]-2-metil-piperazin-1-il)-2-(3-metoximetil-[1,2,4]triazol-1-il)-etanona**4.1. Éster bencílico del ácido (3-metoximetil-[1,2,4]triazol-1-il)-acético**

20 Este compuesto se preparó usando un procedimiento análogo al del Ejemplo 2, etapa 2.1, pero 3-(metoximetil)-1H-1,2,4-triazol reemplazó al 3-etil-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 7CV, 5 a 15 para 3CV, 15 para 3CV. 2. Biotage, cartucho de 10 g SNAP, disolvente A: DCM; disolvente B: DCM/MeOH 8:2; gradiente en % de B: 5 para 5CV, 5 a 10 para 3CV, 10 para 3CV, 10 a 15 para 3CV) para obtener dos regioisómeros:

25 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.

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 NCH_2CO_2 a 5,01 ppm.

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

30 Este compuesto se preparó usando un procedimiento análogo al del Ejemplo 2, etapa 2.2, pero el éster bencílico del ácido (3-metoximetil-[1,2,4]triazol-1-il)-acético de la etapa 4.1 reemplazó al éster bencílico del ácido (3-etil-[1,2,4]triazol-1-il)-acético. CL-EM (A): $t_R = 0,24$ minutos; $[M+H]^+$: 172,0.

4.3. 1-((R)-4-[4-(2-etoxi-pirimidin-5-il)-2-trifluorometil-tiazol-5-il]-2-metil-piperazin-1-il)-2-(3-metoximetil-[1,2,4]triazol-1-il)-etanona

35 Este compuesto se preparó usando un procedimiento análogo al del Ejemplo 2, etapa 2.3, pero el compuesto intermedio 4.2 reemplazó al compuesto intermedio 2.2. El compuesto deseado se purificó por CL-EM Prep. (IV). CL-EM (B): $t_R = 1,02$ minutos; $[M+H]^+$: 527,2.

Ejemplo 5: Amida del ácido 1-(2-((R)-2-metil-4-[2-trifluorometil-4-(2-trifluorometil-pirimidin-5-il)-tiazol-5-il]-piperazin-1-il)-2-oxo-etil)-1H-[1,2,4]triazol-3-carboxílico

40 **5.1. Éster *terc*-butílico del ácido (R)-2-metil-4-[2-trifluorometil-4-(2-trifluorometil-pirimidin-5-il)-tiazol-5-il]-piperazin-1-carboxílico**

Este compuesto se preparó usando un procedimiento análogo al del Ejemplo 1, etapa 1.6, pero el ácido 2-(trifluorometil)pirimidin-5-il-borónico reemplazó al ácido 2-etoxipirimidin-5-borónico. CL-EM (A): $t_R = 1,06$ minutos; $[M+H]^+$: 497,9.

45 **5.2. 5-[5-((R)-3-metil-piperazin-1-il)-2-trifluorometil-tiazol-4-il]-2-trifluorometil-pirimidina, como sal de clorhidrato**

Una mezcla del compuesto intermedio 5.1 (2,3 g) en HCl (10,2 ml, 4M en dioxano) se agitó a TA durante 3 h. La suspensión de color blanca se filtró, el filtrado se lavó con Et_2O y se secó a HV para producir 1,6 g de un sólido de color blanco. CL-EM (A): $t_R = 0,72$ minutos; $[M+H]^+ + CH_3CN^+$: 438,9.

5.3. 1-(2-((R)-2-metil-4-[2-trifluorometil-4-(2-trifluorometil-pirimidin-5-il)-tiazol-5-il]-piperazin-1-il)-2-oxo-etil)-1H-

[1,2,4]triazol-3-carbonitrilo

Este compuesto se preparó usando un procedimiento análogo al del Ejemplo 2, etapa 2.3, pero el ácido 2-(3-ciano-1H-1,2,4-triazol-1-il)acético reemplazó al compuesto intermedio 2.2 y el compuesto intermedio 5.2 reemplazó al compuesto intermedio 1.7. El compuesto deseado se purificó por CL-EM Prep. (IV). CL-EM (B): $t_R = 1,19$ minutos; $[M+H]^+$: 532,1.

5.4. Amida del ácido 1-(2-((R)-2-metil-4-[2-trifluorometil-4-(2-trifluorometil-pirimidin-5-il)-tiazol-5-il]-piperazin-1-il)-2-oxo-etil)-1H-[1,2,4]triazol-3-carboxílico

A una solución del compuesto intermedio 5.3 (18 mg) en DCM (0,1 ml) se le añadió H_2SO_4 conc. (0,1 ml) y la emulsión resultante se agitó enérgicamente durante 4 h 15. La mezcla de reacción se añadió en porciones a una mezcla de NH_4OH (25 %) y hielo y la capa ac. se extrajo con DCM (5x). Las capas org. combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre $MgSO_4$, se evaporaron y se secaron a HV. La purificación por TLC Prep. (DCM/MeOH 95:5) proporcionó 9 mg de un sólido de color blanco. CL-EM (A): $t_R = 0,82$ minutos; $[M+H]^+$: 550,0.

Ejemplo 6: 2-(3-etil-[1,2,4]triazol-1-il)-1-((R)-2-metil-4-[2-trifluorometil-4-(2-trifluorometil-pirimidin-5-il)-tiazol-5-il]-piperazin-1-il)-etanona

Este compuesto se preparó usando un procedimiento análogo al del Ejemplo 2, etapa 2.3, pero el compuesto intermedio 5.2 reemplazó al compuesto intermedio 1.7. El compuesto deseado se purificó por CL-EM Prep. (IV). CL-EM (A): $t_R = 0,89$ minutos; $[M+H]^+$: 535,0.

Ejemplo 7: 2-(3-isopropil-[1,2,4]triazol-1-il)-1-((R)-2-metil-4-[2-trifluorometil-4-(2-trifluorometil-pirimidin-5-il)-tiazol-5-il]-piperazin-1-il)-etanona

7.1. Éster bencílico del ácido (3-isopropil-[1,2,4]triazol-1-il)-acético y éster bencílico del ácido (5-isopropil-[1,2,4]triazol-1-il)-acético

Estos compuestos se prepararon usando un procedimiento análogo al del Ejemplo 3, etapa 3.1, pero 3-isopropil-1H-1,2,4-triazol reemplazó al 3-etil-1H-1,2,4-triazol. La mezcla de regioisómeros se purificó por HPLC quiral preparativa (II).

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 CH_2 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 CH_2 a 4,96 ppm y CH (isopropilo) a 2,97 ppm.

7.2. Ácido (3-isopropil-[1,2,4]triazol-1-il)-acético y ácido (5-isopropil-[1,2,4]triazol-1-il)-acético

Se preparó ácido (3-isopropil-[1,2,4]triazol-1-il)-acético usando un procedimiento análogo al del Ejemplo 2, etapa 2.2, pero el éster bencílico del ácido (3-isopropil-[1,2,4]triazol-1-il)-acético de la etapa 7.1 reemplazó al compuesto intermedio 2.1. CL-EM (A): $t_R = 0,30$ minutos; $[M+H]^+$: 170,2.

Alternativamente, la mezcla de regioisómeros de la etapa 7.1 se usó para producir una mezcla de ácido (3-isopropil-[1,2,4]triazol-1-il)-acético y ácido (5-isopropil-[1,2,4]triazol-1-il)-acético.

7.3. 2-(3-isopropil-[1,2,4]triazol-1-il)-1-((R)-2-metil-4-[2-trifluorometil-4-(2-trifluorometil-pirimidin-5-il)-tiazol-5-il]-piperazin-1-il)-etanona

Este compuesto se preparó usando un procedimiento análogo al del Ejemplo 2, etapa 2.3, pero el compuesto intermedio 5.2 reemplazó al compuesto intermedio 1.7 y la mezcla de regioisómeros de la etapa 7.2 reemplazó al compuesto intermedio 2.2. El compuesto deseado se purificó por CL-EM Prep. (IV) seguida de HPLC quiral preparativa (VI).

Primera fracción de elución de HPLC quiral preparativa: 2-(3-isopropil-[1,2,4]triazol-1-il)-1-((R)-2-metil-4-[2-trifluorometil-4-(2-trifluorometil-pirimidin-5-il)-tiazol-5-il]-piperazin-1-il)-etanona. CL-EM (B): $t_R = 1,17$ minutos; $[M+H]^+$: 549,2.

Ejemplo 8: 2-(3-terc-butil-[1,2,4]triazol-1-il)-1-((R)-2-metil-4-[2-trifluorometil-4-(2-trifluorometil-pirimidin-5-il)-tiazol-5-il]-piperazin-1-il)-etanona

Este compuesto se preparó usando un procedimiento análogo al del Ejemplo 2, etapa 2.3, pero el compuesto intermedio 5.2 reemplazó al compuesto intermedio 1.7 y el compuesto intermedio 3.2 reemplazó al compuesto intermedio 2.2.

El compuesto deseado se purificó por CL-EM Prep. (II). CL-EM (B): $t_R = 1,23$ minutos; $[M+H]^+$: 563,2.

Ejemplo 9: 2-(3-metoximetil-[1,2,4]triazol-1-il)-1-((R)-2-metil-4-[2-trifluorometil-4-(2-trifluorometil-pirimidin-5-il)-tiazol-5-il]-piperazin-1-il)-etanona

Este compuesto se preparó usando un procedimiento análogo al del Ejemplo 2, etapa 2.3, pero el compuesto intermedio 5.2 reemplazó al compuesto intermedio 1.7 y el compuesto intermedio 4.2 reemplazó al compuesto intermedio 2.2. El compuesto deseado se purificó por CL-EM Prep. (I). CL-EM (B): $t_R = 1,09$ minutos; $[M+H]^+$: 551,2.

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

10 A la solución del Ejemplo 9 (25 mg) en DCM (1 ml) se le añadió a $-30\text{ }^\circ\text{C}$ BBr_3 (58 μl ; 1M en DCM) en argón y la suspensión resultante se agitó a $0\text{ }^\circ\text{C}$ durante 3 h. La mezcla de reacción se inactivó con H_2O , se diluyó con NaHCO_3 ac. sat. y se extrajo con EA (3x). Las capas org. combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre MgSO_4 , se filtraron y se evaporaron hasta la sequedad. La CL-EM Prep. (IV) proporcionó 5 mg de polvo blanco. CL-EM (A): $t_R = 0,81$ minutos; $[M+H]^+$: 537,1.

Ejemplo 11: 1-((R)-2-metil-4-[2-trifluorometil-4-(2-trifluorometil-pirimidin-5-il)-tiazol-5-il]-piperazin-1-il)-2-(3-propil-[1,2,4]triazol-1-il)-etanona

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

15 Estos compuestos se prepararon usando un procedimiento análogo al del Ejemplo 2, etapa 2.1, pero el 3-propil-1H-1,2,4-triazol reemplazó al 3-etil-1H-1,2,4-triazol. La mezcla de regioisómeros se purificó por HPLC quiral preparativa (III).

Primera fracción de elución: Éster bencílico del ácido (5-propil-[1,2,4]triazol-1-il)-acético. CL-EM (A): $t_R = 0,77$ minutos; $[M+H]^+$: 260,1. Señal Roesy observada entre CH_2CO_2 a 4,95 ppm y $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$ a 2,65 ppm.

20 Segunda fracción de elución: Éster bencílico del ácido (3-propil-[1,2,4]triazol-1-il)-acético. CL-EM (A): $t_R = 0,76$ minutos; $[M+H]^+$: 260,1. Señal Roesy observada entre CH_2CO_2 a 4,96 ppm y CH (triazol) a 8,08 ppm.

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

Estos compuestos se prepararon usando un procedimiento análogo al del Ejemplo 2, etapa 2.2, pero el éster bencílico del ácido (3-propil-[1,2,4]triazol-1-il)-acético de la etapa 11.1 reemplazó al compuesto intermedio 2.1. CL-EM (A): $t_R = 0,35$ minutos; $[M+H]^+$: 170,4.

25 11.3. *1-((R)-2-metil-4-[2-trifluorometil-4-(2-trifluorometil-pirimidin-5-il)-tiazol-5-il]-piperazin-1-il)-2-(3-propil-[1,2,4]triazol-1-il)-etanona*

Este compuesto se preparó usando un procedimiento análogo al del Ejemplo 2, etapa 2.3, pero el compuesto intermedio 5.2 reemplazó al compuesto intermedio 1.7 y el compuesto intermedio 11.2 reemplazó al compuesto intermedio 2.2. El compuesto deseado se purificó por CL-EM Prep. (I). CL-EM (B): $t_R = 1,17$ minutos; $[M+H]^+$: 548,9.

30 **Ejemplo 12: 2-[3-(1-hidrox-etil)-[1,2,4]triazol-1-il]-1-((R)-2-metil-4-[2-trifluorometil-4-(2-trifluorometil-pirimidin-5-il)-tiazol-5-il]-piperazin-1-il)-etanona**

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

35 Este compuesto se preparó usando un procedimiento análogo al del Ejemplo 2, etapa 2.1, pero 1-(1H-1,2,4-triazol-5-il)etanona reemplazó al 3-etil-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 4CV, 30 a 70 para 4CV, 70 para 2CV, 70 a 100 para 2CV, 100 para 2CV) para producir el regioisómero de triazol deseado como segunda fracción. CL-EM (A): $t_R = 0,7$ minutos; $[M+H]^+$: 260,1. Señal Roesy observada entre CH (triazol) a 8,28 ppm y CH_2 a 5,1 ppm.

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

40 Este compuesto se preparó usando un procedimiento análogo al del Ejemplo 2, etapa 2.2, pero el compuesto intermedio 12.1 reemplazó al compuesto intermedio 2.1. CL-EM (A): $t_R = 0,25$ minutos; $[M+H]^+$: 170,0.

12.3. *2-(3-acetil-[1,2,4]triazol-1-il)-1-((R)-2-metil-4-[2-trifluorometil-4-(2-trifluorometil-pirimidin-5-il)-tiazol-5-il]-piperazin-1-il)-etanona*

45 Este compuesto se preparó usando un procedimiento análogo al del Ejemplo 2, etapa 2.3, pero el compuesto intermedio 5.2 reemplazó al compuesto intermedio 1.7 y el compuesto intermedio 12.2 reemplazó al compuesto intermedio 2.2. El compuesto deseado se purificó por CL-EM Prep. (I). CL-EM (A): $t_R = 0,89$ minutos; $[M+H]^+$: 549,0.

12.4. *2-[3-(1-hidrox-etil)-[1,2,4]triazol-1-il]-1-((R)-2-metil-4-[2-trifluorometil-4-(2-trifluorometil-pirimidin-5-il)-tiazol-5-il]-piperazin-1-il)-etanona*

50 A una solución de color amarillo pálido del compuesto intermedio 12.3 (40 mg) en THF (0,75 ml) y EtOH (0,25 ml) se le añadió NaBH_4 (1,4 mg) a $0\text{ }^\circ\text{C}$ en argón y la mezcla de reacción se agitó a $0\text{ }^\circ\text{C}$ durante 1 h 30. Después se añadió un segundo lote de NaBH_4 (0,7 mg) y la mezcla se agitó adicionalmente durante 2 h 20. La mezcla de reacción se

5 evaporó hasta la sequedad, el residuo se suspendió en EA y se añadió NH₄Cl ac. sat. y se dejó agitar durante 30 min. a TA. Las capas se separaron y la capa org. se lavó con salmuera 1x. Las capas ac. se volvieron a extraer con EA (2x). Las capas org. combinadas se secaron sobre MgSO₄, se filtraron y se evaporaron hasta la sequedad. La purificación por TLC Prep. (DCM/MeOH 95/5) proporcionó 10 mg de un sólido de color blanco. CL-EM (A): t_R = 0,82 minutos; [M+H]⁺: 551,1.

Ejemplo 13: 2-[3-(1-hidroxi-1-metil-etil)-[1,2,4]triazol-1-il]-1-((R)-2-metil-4-[2-trifluorometil-4-(2-trifluorometil-pirimidin-5-il)-tiazol-5-il]-piperazin-1-il)-etanona

10 A una suspensión del compuesto intermedio 12.3 (40 mg) en Et₂O (0,75 ml) se le añadió MeMgBr (48 µl; 3M en Et₂O) a -20 °C y la suspensión resultante se agitó a TA durante 1 h 30. La mezcla de reacción se inactivó por la adición de NH₄Cl ac. sat. y la capa ac. se extrajo con EA (3x). Las capas org. combinadas se secaron sobre MgSO₄, se filtraron y se evaporaron hasta la sequedad. La purificación por CL-EM Prep. (IV) proporcionó 7 mg de polvo de color blanco. CL-EM (A): t_R = 0,84 minutos; [M+H]⁺: 565,1.

Ejemplo 14: 1-((R)-4-[4-(2-ciclobutoxi-pirimidin-5-il)-2-trifluorometil-tiazol-5-il]-2-metil-piperazin-1-il)-2-(3-isopropil-[1,2,4]triazol-1-il)-etanona

15 **14.1. Éster *tert*-butílico del ácido (R)-4-[4-(2-ciclobutoxi-pirimidin-5-il)-2-trifluorometil-tiazol-5-il]-2-metil-piperazin-1-carboxílico**

Este compuesto se preparó usando un procedimiento análogo al del Ejemplo 1, etapa 1.6, pero ácido 2-(ciclobutoxi)pirimidin-5-borónico reemplazó al ácido 2-etoxipirimidin-5-borónico. El producto en bruto se purificó por CL-EM Prep. (II) en lugar de CC. CL-EM (A): t_R = 1,08 minutos; [M+H]⁺: 500,1.

20 **14.2. 2-ciclobutoxi-5-[5-((R)-3-metil-piperazin-1-il)-2-trifluorometil-tiazol-4-il]-pirimidina, como sal de clorhidrato**

Este compuesto se preparó usando un procedimiento análogo al del Ejemplo 5, etapa 5.2, pero el compuesto intermedio 14.1 reemplazó al compuesto intermedio 5.1. CL-EM (A): t_R = 0,71 minutos; [M+H]⁺: 400,1.

14.3. 1-((R)-4-[4-(2-ciclobutoxi-pirimidin-5-il)-2-trifluorometil-tiazol-5-il]-2-metil-piperazin-1-il)-2-(3-isopropil-[1,2,4]triazol-1-il)-etanona

25 Este compuesto se preparó usando un procedimiento análogo al del Ejemplo 2, etapa 2.3, pero el compuesto intermedio 14.2 reemplazó al compuesto intermedio 1.7 y la mezcla regioisomérica de la etapa 7.2 reemplazó al compuesto intermedio 2.2. El producto en bruto se purificó por CC (DCM/MeOH 97:3) seguida de CL-EM Prep. (I) y HPLC quiral preparativa (IV).

30 Segunda fracción de elución (HPLC quiral preparativa): 1-((R)-4-[4-(2-ciclobutoxi-pirimidin-5-il)-2-trifluorometil-tiazol-5-il]-2-metil-piperazin-1-il)-2-(3-isopropil-[1,2,4]triazol-1-il)-etanona: CL-EM (B): t_R = 1,21 minutos; [M+H]⁺: 551,3. Señal Roesy observada entre CH₂ a 5,14-5,37 ppm y CH (triazol) a 8,36 ppm.

Ejemplo 15: 1-((R)-4-[4-(2-ciclopropil-pirimidin-5-il)-2-trifluorometil-tiazol-5-il]-2-metil-piperazin-1-il)-2-(3-etil-[1,2,4]triazol-1-il)-etanona

35 **15.1. Éster *tert*-butílico del ácido (R)-4-[4-(2-ciclopropil-pirimidin-5-il)-2-trifluorometil-tiazol-5-il]-2-metil-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-etoxipirimidin-5-borónico. CL-EM (A): t_R = 1,06 minutos; [M+H]⁺: 470,3.

15.2. 2-ciclopropil-5-[5-((R)-3-metil-piperazin-1-il)-2-trifluorometil-tiazol-4-il]-pirimidina, como sal de clorhidrato

40 Este compuesto se preparó usando un procedimiento análogo al del Ejemplo 5, etapa 5.2, pero el compuesto intermedio 15.1 reemplazó al compuesto intermedio 5.1. CL-EM (A): t_R = 0,6 minutos; [M+H]⁺: 370,1.

15.3. 1-((R)-4-[4-(2-ciclopropil-pirimidin-5-il)-2-trifluorometil-tiazol-5-il]-2-metil-piperazin-1-il)-2-(3-etil-[1,2,4]triazol-1-il)-etanona

45 Este compuesto se preparó usando un procedimiento análogo al del Ejemplo 2, etapa 2.3, pero el compuesto intermedio 15.2 reemplazó al compuesto intermedio 1.7. El producto en bruto se purificó por CL-EM Prep. (IV). CL-EM (B): t_R = 1,07 minutos; [M+H]⁺: 507,2.

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

50 Este compuesto se preparó usando un procedimiento análogo al del Ejemplo 2, etapa 2.3, pero el compuesto intermedio 15.2 reemplazó al compuesto intermedio 1.7 y el ácido (3-isopropil-[1,2,4]triazol-1-il)-acético de la etapa

7.2 reemplazó al compuesto intermedio 2.2. El producto en bruto se purificó por CL-EM Prep. (IV). CL-EM (A): $t_R = 0,8$ minutos; $[M+H]^+$: 521,2.

Ejemplo 17: 2-(3-*terc*-butil-[1,2,4]triazol-1-il)-1-{(R)-4-[4-(2-ciclopropil-pirimidin-5-il)-2-trifluorometil-tiazol-5-il]-2-metil-piperazin-1-il}-etanona

- 5 Este compuesto se preparó usando un procedimiento análogo al del Ejemplo 2, etapa 2.3, pero el compuesto intermedio 15.2 reemplazó al compuesto intermedio 1.7 y el compuesto intermedio 3.2 reemplazó al compuesto intermedio 2.2. El producto en bruto se purificó por CL-EM Prep. (IV). CL-EM (B): $t_R = 1,18$ minutos; $[M+H]^+$: 535,2.

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

- 10 Este compuesto se preparó usando un procedimiento análogo al del Ejemplo 2, etapa 2.3, pero el compuesto intermedio 15.2 reemplazó al compuesto intermedio 1.7 y el compuesto intermedio 4.2 reemplazó al compuesto intermedio 2.2. El producto en bruto se purificó por CL-EM Prep. (IV). CL-EM (A): $t_R = 0,75$ minutos; $[M+H]^+$: 523,2.

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

- 15 *19.1. Éster bencílico del ácido (3-metil-[1,2,4]triazol-1-il)-acético*

Este compuesto se preparó usando un procedimiento análogo al del Ejemplo 2, etapa 2.1, pero 3-metil-1H-1,2,4-triazol reemplazó al 3-etil-1H-1,2,4-triazol. La mezcla de regioisómeros se purificó por HPLC quiral preparativa (V).

- 20 Primera fracción de elución: Éster bencílico del ácido (5-metil-[1,2,4]triazol-1-il)-acético. CL-EM (A): $t_R = 0,68$ minutos; $[M+H]^+$: 232,16. 1H -RMN ($CDCl_3$): 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 CH_2CO_2 a 4,93 ppm y CH_3 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. 1H -RMN ($CDCl_3$): 8,05 (s, 1H); 7,40-7,30 (m, 5H); 5,23 (s, 0,95H, CH_2); 4,93-4,88 (3s, 2H); 2,42 (s, 3H). Señal Roesy observada entre CH (triazol) a 8,05 ppm y CH_2CO_2 a 4,93-4,88 ppm.

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

- 25 Este compuesto se preparó usando un procedimiento análogo al del Ejemplo 2, etapa 2.2, pero el éster bencílico del ácido (3-metil-[1,2,4]triazol-1-il)-acético de la etapa 19.1 reemplazó al compuesto intermedio 2.1. CL-EM (A): $t_R = 0,18$ minutos; $[M+H]^+$: 142,22.

19.3. 1-{(R)-4-[4-(2-etoxi-pirimidin-5-il)-2-trifluorometil-tiazol-5-il]-2-metil-piperazin-1-il}-2-(3-metil-[1,2,4]triazol-1-il)-etanona

- 30 Este compuesto se preparó usando un procedimiento análogo al del Ejemplo 2, etapa 2.3, pero el compuesto intermedio 19.2 reemplazó al compuesto intermedio 2.2. El producto en bruto se purificó por CL-EM Prep. (V). CL-EM (A): $t_R = 0,81$ minutos; $[M+H]^+$: 497,1.

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

- 35 Este compuesto se preparó usando un procedimiento análogo al del Ejemplo 2, etapa 2.3, pero el compuesto intermedio 5.2 reemplazó al compuesto intermedio 1.7 y el compuesto intermedio 19.2 reemplazó al compuesto intermedio 2.2. Se usó DIPEA en lugar de NEt_3 . El producto en bruto se purificó por CL-EM Prep. (III). CL-EM (A): $t_R = 0,87$ minutos; $[M+H]^+$: 521,0.

- 40 **Ejemplo 21: 1-{(R)-4-[4-(2-ciclopropil-pirimidin-5-il)-2-trifluorometil-tiazol-5-il]-2-metil-piperazin-1-il}-2-(3-metil-[1,2,4]triazol-1-il)-etanona**

Este compuesto se preparó usando un procedimiento análogo al del Ejemplo 2, etapa 2.3, pero el compuesto intermedio 15.2 reemplazó al compuesto intermedio 1.7 y el compuesto intermedio 19.2 reemplazó al compuesto intermedio 2.2. El producto en bruto se purificó por CL-EM Prep. (V). CL-EM (A): $t_R = 0,81$ minutos; $[M+H]^+$: 493,1.

II. ENSAYOS BIOLÓGICOS

- 45 A) Ensayo FLIPR: La bioactividad de los compuestos se evalúa en una lectora de placas de imágenes fluorométricas (FLIPR: Molecular Devices) usando células CHO-K1 modificadas genéticamente que expresan el CXCR3A humano (GenBank: AY242128) acopladas a una proteína G (G_{α} (16)). Las células se plaquetan el día anterior al bioensayo en medio F12 suplementado con 10 % FBS y G418 y antibióticos de higromicina para mantener la selección recombinante. En el día del bioensayo, las células se lavan y se cargan de tintura 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 contiene 5 mM de probenecid. Este tampón, pero sin la tintura y con un
- 50

contenido de probenecid a una concentración de 2,5 mM, se usa también para las etapas de lavado (tampón de lavado); o sin tintura ni probenecid, pero suplementado con 0,1 % de BSA, para las etapas de dilución del compuesto (tampón de dilución). Se lavan las células sin exceso de tintura y se añaden 60 microlitros de tampón de lavado. Las soluciones madre de los compuestos de prueba se constituyen a una concentración de 10 mM en DMSO y se diluyen en forma seriada en tampón de dilución hasta las concentraciones que son necesarias para las curvas de respuesta a las dosis de inhibición. Después de un lapso de incubación de 10 minutos a 37 °C, se transfieren 10 microlitros de cada dilución de compuesto de una placa de compuesto a la placa que contiene las células recombinantes en el equipo de FLIPR de acuerdo con las instrucciones del fabricante. Después de las lecturas basales, se añaden 10 microlitros de agonista CXCL10 a una concentración de 20 nM (de Peprotech), usando nuevamente el equipo de FLIPR. Los cambios en la fluorescencia son monitoreados antes y después de la adición de los compuestos de prueba. Los valores de los picos de emisión por encima del nivel de base después del agregado de CXCL10 son exportados después de la resta de la línea de base.

B) Ensayo de internalización del receptor (RIA): Las soluciones madre de los compuestos de prueba se constituyen a una concentración de 10 mM en DMSO y se diluyen en forma seriada en PBS que contiene 0,5 % de BSA hasta las concentraciones que son necesarias para las curvas de respuesta a las dosis de inhibición. Los compuestos diluidos se mezclan entonces con un volumen igual de CXCL10 (Peprotech) diluido en PBS. Se añade sangre venosa humana completa anticoagulada a la mezcla, que después se incuba en una incubadora de CO₂ a 37 °C para permitir la internalización del receptor mediada por el ligando (la concentración final de CXCL10 es 9 nM). Después de 30 min, se mezcla la sangre con anticuerpos específicos CXCR3 y CD4 marcados con fluorescencia (Becton Dickinson) y se incuba sobre hielo durante 10 minutos. Las muestras se mezclan entonces con solución de lisado BD FACS (Becton Dickinson) a fin de eliminar los glóbulos rojos. Después de lavar las células con PBS que contiene 0,5 % de BSA, las muestras son analizadas 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 en células CD4 positivas.

Los valores calculados de CI₅₀ pueden fluctuar dependiendo del desempeño diario del ensayo. Las fluctuaciones de esta clase son conocidas por las personas expertas en la materia. En el caso en el que se han determinado valores de CI₅₀ varias veces para el mismo compuesto, se indican los valores promedio. La información sobre el ensayo FLIPR está ilustrada en la Tabla 1 y sobre el ensayo de internalización del receptor (RIA), en la Tabla 2.

Tabla 1

| Ejemplo n.º | FLIPR: CI ₅₀ (nM) | Ejemplo n.º | FLIPR: CI ₅₀ (nM) |
|-------------|------------------------------|-------------|------------------------------|
| 1 | 2,3 | 12 | 0,9 |
| 2 | 1,6 | 13 | 3,2 |
| 3 | 1,0 | 14 | 1,2 |
| 4 | 13 | 15 | 2,5 |
| 5 | 12 | 16 | 0,7 |
| 6 | 2,0 | 17 | 4,6 |
| 7 | 1,3 | 18 | 3,1 |
| 8 | 1,6 | 19 | 1,8 |
| 9 | 2,7 | 20 | 1,6 |
| 10 | 5,2 | 21 | 5,2 |
| 11 | 4,4 | | |

30

Tabla 2

| Ejemplo n.º | RIA: CI ₅₀ (nM) | Ejemplo n.º | RIA: CI ₅₀ (nM) |
|-------------|----------------------------|-------------|----------------------------|
| 1 | 299 | 12 | 564 |
| 2 | 235 | 13 | 830 |
| 3 | 552 | 14 | 459 |
| 4 | 950 | 15 | 190 |

(continuación)

| Ejemplo n.º | RIA: CI ₅₀ (nM) | Ejemplo n.º | RIA: CI ₅₀ (nM) |
|-------------|----------------------------|-------------|----------------------------|
| 5 | 1710 | 16 | 524 |
| 6 | 148 | 17 | 679 |
| 7 | 174 | 18 | 1390 |
| 8 | 349 | 19 | 211 |
| 9 | 606 | 20 | 189 |
| 10 | 809 | 21 | 462 |
| 11 | 221 | | |

C) Ensayo hERG Q-Patch: Los compuestos son evaluados por bloque del canal hERG K usando células CHO que expresan de manera estable el gen hERG (número de acceso U04270, bSys, Witterswil, Suiza) y la plataforma robótica QPatch (Sophion, Ballerup, Dinamarca) en modo monocelda a temperatura ambiente. Las células se cultivan en matraces de cultivo a 37 °C en 5 % de CO₂, en medio de cultivo (mezcla de nutrientes F-12 de Ham, Invitrogen 21765-029) suplementado con 9 % (v/v) de suero de ternera fetal, 0,9 % de Penicilina/Estreptomicina (10,000 U/ml, Invitrogen 15140148), 100 µg/ml de Higromicina B (Invitrogen 10687010). Cuando las células alcanzan ~80 % de confluencia (cada 2-3 días), se dividen para cultivo ulterior o se usan para electrofisiología. Para el cultivo ulterior, las células son desprendidas con 0,25 % de solución de Tripsina EDTA (Invitrogen 25200-056) y se vuelve a sembrar una fracción de las células (10-30 %) en medio de cultivo. Para electrofisiología, el día del experimento, las células se desprenden con 0,25 % de solución de Tripsina EDTA y todas las células son suspendidas en medio de suspensión (293 SFM II, Invitrogen 11686-029) suplementado con Hepes 20 mM y 0,04 mg/ml de inhibidor de Tripsina. Las células son mantenidas en medio de suspensión a 32-35 °C en el robot QPatch hasta el uso, momento en el cual se transfieren 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 contiene 0,3 % v/v de DMSO y son aplicadas en las placas de ensayo. Se miden las corrientes K⁺ con la técnica de fijación de membrana "*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 son filtradas con paso bajo usando el filtro interno Bessel del robot QPatch con una frecuencia de corte de 2 kHz y son digitalizadas a 10 kHz. Las corrientes de cola K⁺ son producidas a partir de un voltaje de retención 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 corrientes de cola se miden al final de la repolarización hasta -40 mV. El patrón de impulsos se repite cada 10 s durante el experimento, la corriente K⁺ de línea de base se mide después de 3 min. en solución extracelular, después se aplica la solución de prueba que contiene compuesto y la corriente K⁺ en presencia de compuesto se mide 3 minutos después de la aplicación a las células. La respectiva solución de prueba se prepara (1) disolviendo el compuesto de prueba en DMSO puro, (2) diluyendo esta solución de DMSO en solución extracelular y (3) añadiendo más DMSO, de tal modo que la solución de prueba final tenga una concentración de 300 nM o 3000 nM del compuesto de prueba y contenga 0,3 % v/v de DMSO. Los efectos del compuesto son cuantificados como % de bloque dividiendo la corriente en presencia de compuesto por la corriente de línea de base; se llevan a cabo dos o tres experimentos para cada compuesto y el valor final representa la media de los resultados de cada experimento.

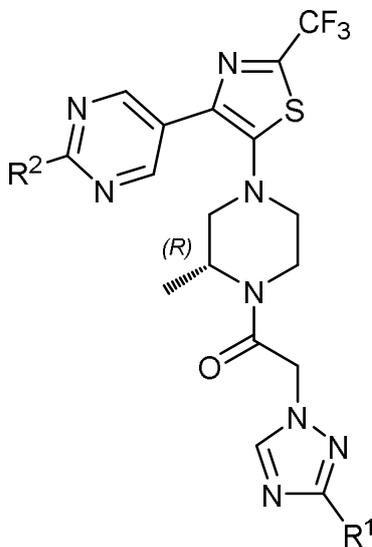
| Ejemplo n.º | concentración [nM] | % de bloque | concentración [nM] | % de bloque |
|-------------|--------------------|-------------|--------------------|-------------|
| 1 | 300 | 6 | 3000 | 20 |
| 2 | 300 | -2 | 3000 | 4 |
| 3 | 300 | 10 | 3000 | 20 |
| 4 | 300 | 5 | 3000 | 10 |
| 5 | 300 | 1 | 3000 | 5 |
| 6 | 300 | 5 | 3000 | 22 |
| 7 | 300 | 5 | 3000 | 24 |
| 8 | 300 | 4 | 3000 | 23 |
| 9 | 300 | 2 | 3000 | 11 |

(continuación)

| Ejemplo n.º | concentración [nM] | % de bloque | concentración [nM] | % de bloque |
|--------------------|---------------------------|--------------------|---------------------------|--------------------|
| 10 | 300 | 6 | 3000 | 17 |
| 11 | 300 | 5 | 3000 | 30 |
| 12 | 300 | 0 | 3000 | 4 |
| 13 | 300 | 10 | 3000 | 21 |
| 14 | 300 | 4 | 3000 | 27 |
| 15 | 300 | 3 | 3000 | 27 |
| 16 | 300 | 1 | 3000 | 25 |
| 17 | 300 | 0 | 3000 | 23 |
| 18 | 300 | 10 | 3000 | 22 |
| 19 | 300 | 9 | 3000 | 14 |
| 20 | 300 | 2 | 3000 | 18 |
| 21 | 300 | 3 | 3000 | 17 |

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de Fórmula (I)



Fórmula (I)

5 en la que

R¹ representa alquilo (C₁₋₄), alcoxi (C₁₋₂)-alquilo (C₁₋₂), hidroxi-alquilo (C₁₋₄) o -C(O)NH₂; y
R² representa cicloalquilo (C₃₋₆), alcoxi (C₁₋₄), cicloalcoxi (C₃₋₆) o fluoroalquilo (C₁₋₂);

o una sal del mismo.

10 2. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en el que
R¹ representa alquilo (C₁₋₄), alcoxi (C₁₋₂)-alquilo (C₁₋₂) o hidroxi-alquilo (C₁₋₄); y
R² representa cicloalquilo (C₃₋₆), alcoxi (C₁₋₄) o fluoroalquilo (C₁₋₂);
 o una sal del mismo.

15 3. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en el que
R¹ representa etilo, *n*-propilo, *iso*-propilo, *terc*-butilo, metoxi-metilo o 1-hidroxi-etilo; y **R²** representa ciclopropilo, etoxi
 o trifluorometilo;
 o una sal del mismo.

20 4. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en el que
R¹ representa alquilo (C₁₋₄), alcoxi (C₁₋₂)-alquilo (C₁₋₂), hidroxi-alquilo (C₁₋₄) o -C(O)NH₂; y
R² representa fluoroalquilo (C₁₋₂);
 o una sal del mismo.

5. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1, 2 o 4, en el que
R¹ representa alquilo (C₁₋₄);
 o una sal del mismo.

25 6. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, en el que
R¹ representa etilo, *n*-propilo, *iso*-propilo o *terc*-butilo;
 o una sal del mismo.

7. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1, 2, 5 o 6, en el que
R² representa cicloalquilo (C₃₋₆);
 o una sal del mismo.

30 8. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1, 2, 5 o 6, en el que
R² representa alcoxi (C₁₋₄);
 o una sal del mismo.

35 9. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1, 2, 5 o 6, en el que
R² representa fluoroalquilo (C₁₋₂);
 o una sal del mismo.

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

- 1-((R)-4-[4-(2-etoxi-pirimidin-5-il)-2-trifluorometil-tiazol-5-il]-2-metil-piperazin-1-il)-2-(3-isopropil-[1,2,4]triazol-1-il)-etanona;
 1-((R)-4-[4-(2-etoxi-pirimidin-5-il)-2-trifluorometil-tiazol-5-il]-2-metil-piperazin-1-il)-2-(3-etil-[1,2,4]triazol-1-il)-etanona;
 2-(3-*terc*-butil-[1,2,4]triazol-1-il)-1-((R)-4-[4-(2-etoxi-pirimidin-5-il)-2-trifluorometil-tiazol-5-il]-2-metil-piperazin-1-il)-etanona;
 1-((R)-4-[4-(2-etoxi-pirimidin-5-il)-2-trifluorometil-tiazol-5-il]-2-metil-piperazin-1-il)-2-(3-metoximetil-[1,2,4]triazol-1-il)-etanona;
 amida del ácido 1-(2-((R)-2-metil-4-[2-trifluorometil-4-(2-trifluorometil-pirimidin-5-il)-tiazol-5-il]-piperazin-1-il)-2-oxo-etil)-1H-[1,2,4]triazol-3-carboxílico;
 2-(3-etil-[1,2,4]triazol-1-il)-1-((R)-2-metil-4-[2-trifluorometil-4-(2-trifluorometil-pirimidin-5-il)-tiazol-5-il]-piperazin-1-il)-etanona;
 2-(3-isopropil-[1,2,4]triazol-1-il)-1-((R)-2-metil-4-[2-trifluorometil-4-(2-trifluorometil-pirimidin-5-il)-tiazol-5-il]-piperazin-1-il)-etanona;
 2-(3-*terc*-butil-[1,2,4]triazol-1-il)-1-((R)-2-metil-4-[2-trifluorometil-4-(2-trifluorometil-pirimidin-5-il)-tiazol-5-il]-piperazin-1-il)-etanona;
 2-(3-metoximetil-[1,2,4]triazol-1-il)-1-((R)-2-metil-4-[2-trifluorometil-4-(2-trifluorometil-pirimidin-5-il)-tiazol-5-il]-piperazin-1-il)-etanona;
 2-(3-hidroximetil-[1,2,4]triazol-1-il)-1-((R)-2-metil-4-[2-trifluorometil-4-(2-trifluorometil-pirimidin-5-il)-tiazol-5-il]-piperazin-1-il)-etanona;
 1-((R)-2-metil-4-[2-trifluorometil-4-(2-trifluorometil-pirimidin-5-il)-tiazol-5-il]-piperazin-1-il)-2-(3-propil-[1,2,4]triazol-1-il)-etanona;
 2-[3-(1-hidroxi-etil)-[1,2,4]triazol-1-il]-1-((R)-2-metil-4-[2-trifluorometil-4-(2-trifluorometil-pirimidin-5-il)-tiazol-5-il]-piperazin-1-il)-etanona;
 2-[3-(1-hidroxi-1-metil-etil)-[1,2,4]triazol-1-il]-1-((R)-2-metil-4-[2-trifluorometil-4-(2-trifluorometil-pirimidin-5-il)-tiazol-5-il]-piperazin-1-il)-etanona;
 1-((R)-4-[4-(2-ciclobutoxi-pirimidin-5-il)-2-trifluorometil-tiazol-5-il]-2-metil-piperazin-1-il)-2-(3-isopropil-[1,2,4]triazol-1-il)-etanona;
 1-((R)-4-[4-(2-ciclopropil-pirimidin-5-il)-2-trifluorometil-tiazol-5-il]-2-metil-piperazin-1-il)-2-(3-etil-[1,2,4]triazol-1-il)-etanona;
 1-((R)-4-[4-(2-ciclopropil-pirimidin-5-il)-2-trifluorometil-tiazol-5-il]-2-metil-piperazin-1-il)-2-(3-isopropil-[1,2,4]triazol-1-il)-etanona;
 2-(3-*terc*-butil-[1,2,4]triazol-1-il)-1-((R)-4-[4-(2-ciclopropil-pirimidin-5-il)-2-trifluorometil-tiazol-5-il]-2-metil-piperazin-1-il)-etanona;
 1-((R)-4-[4-(2-ciclopropil-pirimidin-5-il)-2-trifluorometil-tiazol-5-il]-2-metil-piperazin-1-il)-2-(3-metoximetil-[1,2,4]triazol-1-il)-etanona;
 1-((R)-4-[4-(2-etoxi-pirimidin-5-il)-2-trifluorometil-tiazol-5-il]-2-metil-piperazin-1-il)-2-(3-metil-[1,2,4]triazol-1-il)-etanona;
 2-(3-metil-[1,2,4]triazol-1-il)-1-((R)-2-metil-4-[2-trifluorometil-4-(2-trifluorometil-pirimidin-5-il)-tiazol-5-il]-piperazin-1-il)-etanona; y
 1-((R)-4-[4-(2-ciclopropil-pirimidin-5-il)-2-trifluorometil-tiazol-5-il]-2-metil-piperazin-1-il)-2-(3-metil-[1,2,4]triazol-1-il)-etanona;

o una sal del mismo.

11. Una composición farmacéutica que comprende, como principio activo, un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo y al menos un excipiente terapéuticamente inerte.
12. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para su uso como medicamento.
13. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para su uso en la prevención o tratamiento de una enfermedad seleccionada entre el grupo que consiste en trastornos autoinmunes, enfermedades inflamatorias, enfermedades infecciosas, rechazo de trasplante, fibrosis, trastornos neurodegenerativos y cáncer.
14. Uso de un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para la preparación de un medicamento para la prevención o tratamiento de una enfermedad seleccionada entre el grupo que consiste en trastornos autoinmunes, enfermedades inflamatorias, enfermedades infecciosas, rechazo de trasplante, fibrosis, trastornos neurodegenerativos y cáncer.