



19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

11 Número de publicación: **2 337 354**

51 Int. Cl.:

**C07D 401/14** (2006.01)

**C07D 211/58** (2006.01)

**A61K 31/4545** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Número de solicitud europea: **03798931 .6**

96 Fecha de presentación : **06.10.2003**

97 Número de publicación de la solicitud: **1551827**

97 Fecha de publicación de la solicitud: **13.07.2005**

54 Título: **Derivados de piperidina como inhibidores de CCR5.**

30 Prioridad: **07.10.2002 GB 0223223**

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:  
**23.04.2010**

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:  
**23.04.2010**

73 Titular/es: **Novartis AG.**  
**Lichtstrasse 35**  
**4056 Basel, CH**

72 Inventor/es: **Albert, Rainer;**  
**Cooke, Nigel, Graham;**  
**Thoma, Gebhard;**  
**Streiff, Markus;**  
**Bruns, Christian;**  
**Nuninger, François y**  
**Zerwes, Hans-Günter**

74 Agente: **Carvajal y Urquijo, Isabel**

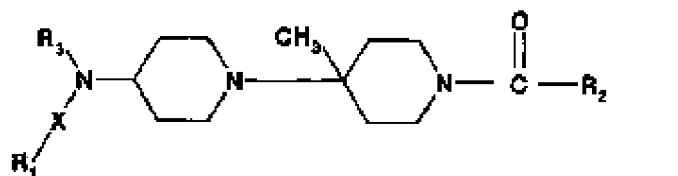
Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín europeo de patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar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

DESCRIPCIÓN

Derivados de piperidina como inhibidores de CCR5.

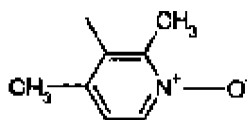
La presente invención se refiere a derivados de piperidina, a un procedimiento para su producción, a sus usos y a composiciones farmacéuticas que los contienen.

Más particularmente, la presente invención proporciona un compuesto de fórmula I



en la que

1)  $R_2$  es un resto de fórmula



y

a)  $R_1$  es tienilo, furilo, tiazolilo o 2-metil-tiazolilo,

X es  $-CH_2-$ , y

$R_3$  es benzo[1,3]dioxol-ilo o fenilo opcionalmente monosustituido con halógeno, o

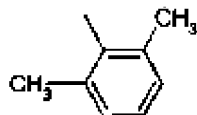
b)  $R_1$  es fenilo sustituido con  $-SO_2CH_3$  o CN

X es  $-CH_2-$ , y

$R_3$  es fenilo

o

2)  $R_2$  es un resto de fórmula



y

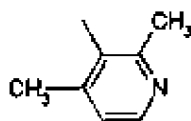
a)  $R_1$  es 2-metil-tiazolilo,

X es  $-CH_2-$ , y

$R_3$  es 1-metil-indolilo

o

3)  $R_2$  es un resto de fórmula



y

a)  $R_1$  es 2-metil-tiazolilo

X es  $-CH_2-$ , y

$R_3$  es fenilo sustituido con halógeno

o

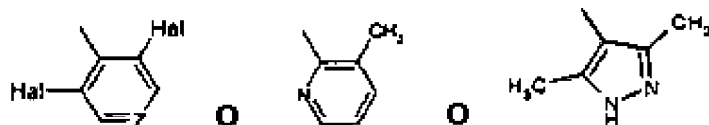
b)  $R_1$  es piridilo

X es un enlace directo, y

$R_3$  es fenilo

o

4)  $R_2$  es un resto de fórmula



en la que

Hal es F o Cl,

Z es  $-C=$

y

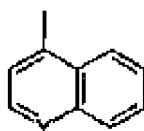
a)  $R_1$  es fenilo, X es un enlace directo y  $R_3$  es piridilo

o

b)  $R_1$  es piridilo, X es un enlace directo y  $R_3$  es fenilo

o

5)  $R_2$  es un resto de fórmula



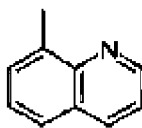
en la que Y es  $-C=$  o  $-N=$

y

$R_1$  es piridilo, X es un enlace directo y  $R_3$  es fenilo,

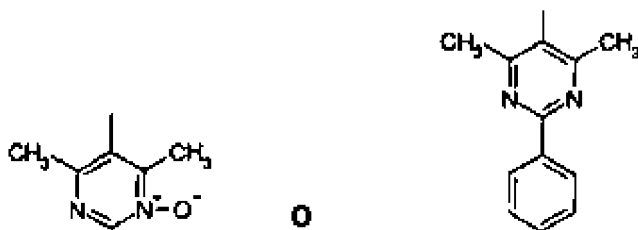
o

6)  $R_2$  es un resto de fórmula



X es un enlace directo, y uno de  $R_1$  y  $R_3$  es fenilo y el otro es piridilo, o

7)  $R_2$  es un resto de fórmula



$R_1$  es piridilo, X es un enlace directo y  $R_3$  es fenilo, o

8)  $R_2$  es indol-4-ilo,  $R_1$  es piridilo, X es un enlace directo y  $R_3$  es fenilo, en forma libre o en forma de sal.

El documento WO 00/66559 A describe antagonistas de CCR5 con estructuras significativamente diferentes, como lo hace Palani *et al.*, J. Med. Chem. 44(21), 3339-42 (2001).

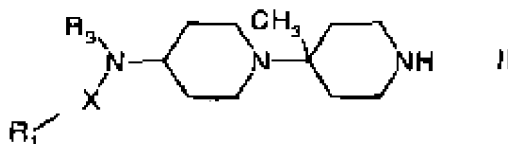
Los documentos WO 02/081449 A y WO 03/020716 A, ambos publicados después de la última fecha de presentación de la presente descripción, también muestran inhibidores de CCR5 diferentes.

Halógeno es F, Cl, Br o I. Fenilo monosustituido con halógeno está preferiblemente sustituido en *para*. Cuando el fenilo está sustituido con carboxi o alcoxi  $C_{1-4}$ -carbonilo, está preferiblemente en posición *meta*.

Los compuestos de fórmula I pueden existir en forma libre o en forma de sal, por ejemplo sales de adición con, por ejemplo, ácidos orgánicos o inorgánicos, por ejemplo, ácido clorhídrico, ácido acético, cuando por ejemplo  $R_1$ ,  $R_2$ , y/o  $R_3$  comprenden un grupo amino opcionalmente sustituido o un resto heterocíclico que puede formar sales de adición. Los compuestos de fórmula I tienen uno o más centros asimétricos en la molécula, y se entenderá que la presente invención abarca los diversos isómeros ópticos, así como también los racematos, diastereoisómeros y mezclas de los mismos.

La presente invención también incluye un procedimiento para la preparación de un compuesto de fórmula I, procedimiento el cual comprende

a) amidar un compuesto de fórmula II

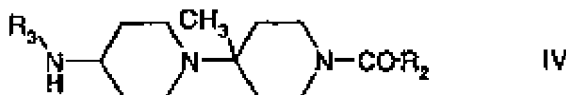


en la que  $R_1$ ,  $R_3$  y X son como se indican anteriormente  
con un compuesto de fórmula III

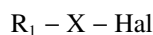


en la que  $R_2$  es como se define anteriormente, A es un grupo saliente, por ejemplo Cl o Br; o

b) hacer reaccionar un compuesto de fórmula IV



en la que  $R_2$  y  $R_3$  son como se definen anteriormente, con un compuesto de fórmula V



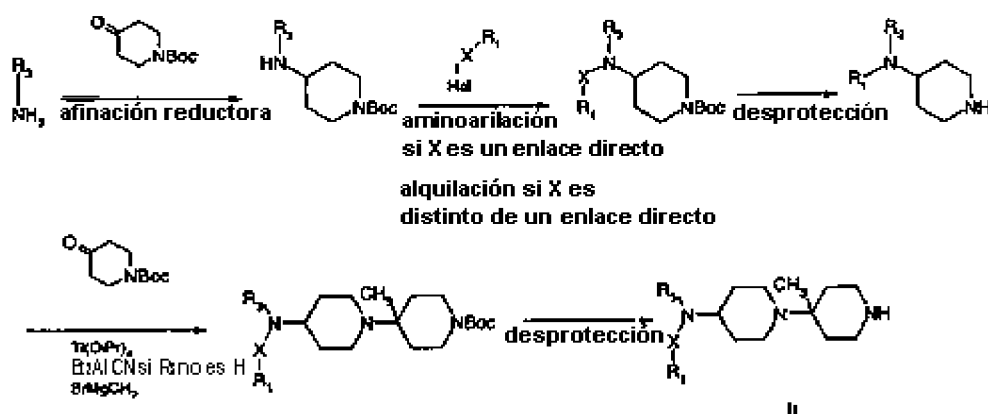
V

en la que  $R_1$  y X son como se definen anteriormente;

y, cuando se requiera, convertir el compuesto resultante de fórmula I, obtenido en forma libre, en la forma de sal deseada, o viceversa.

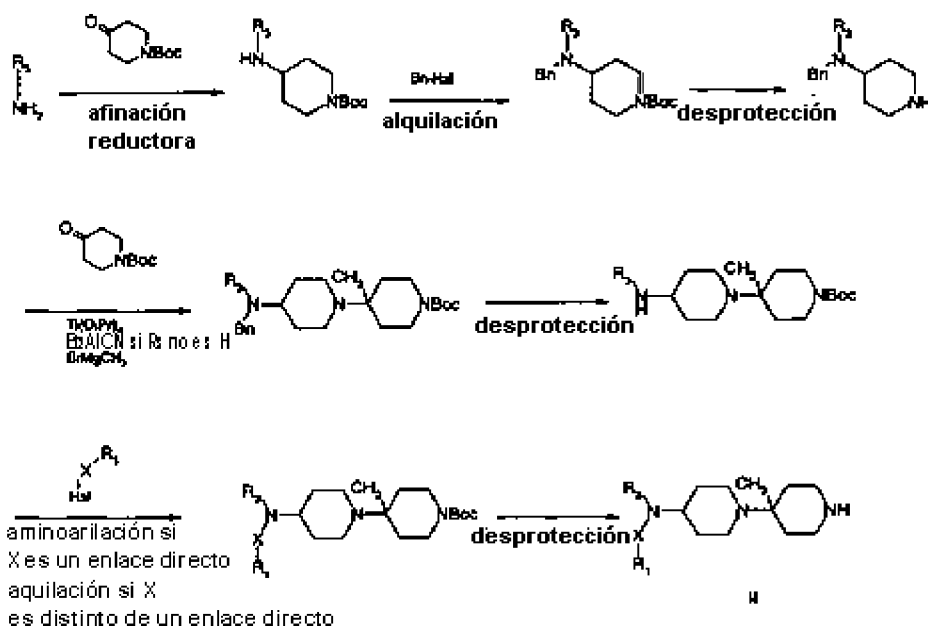
Las etapas de reacción a) o b) se pueden llevar a cabo según métodos conocidos en la técnica, o como se describen en los Ejemplos a continuación.

Los compuestos de fórmula II, usados como material de partida, se pueden preparar según lo siguiente:



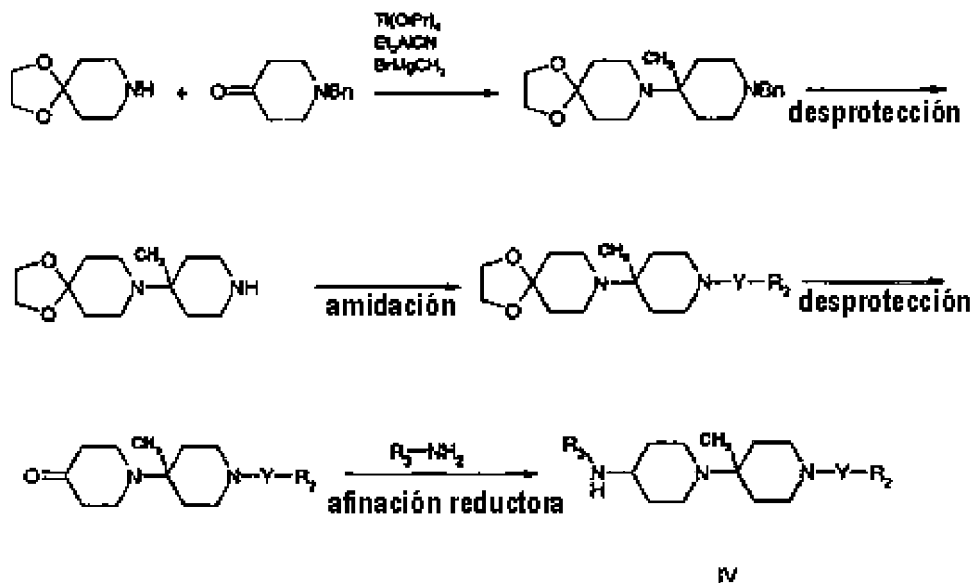
en las que X,  $R_1$  y  $R_3$  son como se definen anteriormente, y Hal es Cl, Br o I. En las fórmulas anteriores, Boc es un grupo protector que significa terc.-butiloxycarbonilo. Este grupo protector se puede sustituir en el esquema de reacción anterior por cualquier grupo protector de amino, por ejemplo como se describe en "Protective Groups in Organic Synthesis" de T. W. Greene, J. Wiley & Sons NY, 2ª ed., Capítulo 7, 1991 y las referencias allí, por ejemplo benciloxycarbonilo o 9-fluorenilmetoxycarbonilo.

Como alternativa, los compuestos de fórmula II se pueden preparar según lo siguiente:



en las que  $R_1$ ,  $R_3$ , X y Hal son como se definen aquí, y Bn es bencilo.

Los compuestos de fórmula IV, usados como material de partida, se pueden preparar según lo siguiente:



en las que  $R_2$ ,  $R_3$ , Y y Bn son como se definen anteriormente.

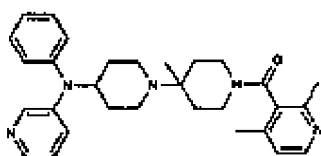
Las reacciones anteriores se pueden llevar a cabo según métodos conocidos en la técnica o como se describen en lo sucesivo.

En la medida en que la producción de los materiales de partida no se describe particularmente, los compuestos son conocidos o se pueden preparar análogamente a métodos conocidos en la técnica o como se describen en lo sucesivo.

Los siguientes Ejemplos son ilustrativos de la invención, sin limitación.

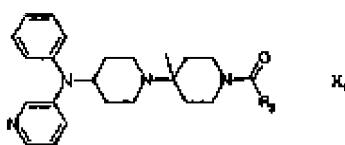
#### Ejemplo 1

(2,4-Dimetil-piridin-3-il)-[4'-metil-4-(fenil-piridin-3-il-amino)-[1,4']bipiperidinil-1'-il]-metanona



Se preparó a partir de (4'-metil-[1,4']bipiperidinil-4-il)-fenil-piridin-3-il-amina y ácido 2,4-dimetil-nicotínico, usando un procedimiento como se describe para el Ejemplo 1 de la Solicitud de Patente Internacional PCT/EP02/03871. MS/ESI 484  $[M+H]^+$ . La (4'-metil-[1,4']bipiperidinil-4-il)-fenil-piridin-3-il-amina, usada como material de partida, se puede preparar a partir de 4-fenilaminopiperidin-1-carboxilato de *tert*-butilo y 3-bromopiridina, usando procedimientos como se describen en el Ejemplo 1a-1d del documento PCT/EP02/03871. MS/ESI 351  $[M+H]^+$ .

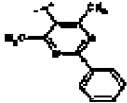
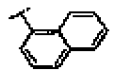
Siguiendo el procedimiento como se describe en el ejemplo 1, se pueden preparar los compuestos de fórmula  $X_1$



en la que  $R_2$  tiene los significados como se indican en la Tabla 1.

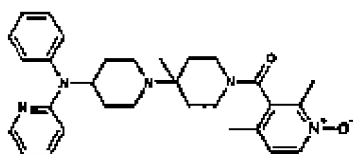
# ES 2 337 354 T3

TABLA 1

| Ejemplo | R <sub>2</sub>                                                                      | MS/ESI (M+H) <sup>+</sup> |
|---------|-------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------|
| 2       |    | 561                       |
| 3       |    | 505                       |
| 4       |    | 523/525                   |
| 5       |    | 506                       |
| 6       |    | 506                       |
| 7       |    | 501                       |
| 8       |  | 491                       |
| 9       |  | 470                       |
| 10      |  | 525                       |
| 11      |  | 473                       |

## Ejemplo 12

(2,4-Dimetil-1-oxi-piridin-3-il)-[4'-metil-4-(fenil-piridin-2-il-amino)-[1,4']bipiperidinil-1'-il]-metanona



Se preparó a partir de (4'-metil-[1,4']bipiperidinil-4-il)-fenil-piridin-2-il-amina y ácido 2,4-dimetil-1-oxi-nicotínico, usando un procedimiento según se describe para el Ejemplo 1 anterior. MS/ESI 500 [M+H]<sup>+</sup>.

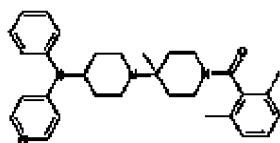
La (4'-metil-[1,4']bipiperidinil-4-il)-fenil-piridin-2-il-amina, usada como material de partida, se puede preparar a partir de 4-(fenil-piridin-2-ilamino)piperidin-1-carboxilato de *tert*-butilo usando un procedimiento como se describe

## ES 2 337 354 T3

en el Ejemplo 1b-1d del documento PCT/EP02/03871. MS/ESI 351 [M+H]<sup>+</sup>. El 4-(fenil-piridin-2-ilamino)piperidin-1-carboxilato de *tert*-butilo se puede preparar según lo siguiente: una mezcla de 4-fenilamino-piperidin-1-carboxilato de *tert*-butilo (0,8 g; 3 mmoles), 2-bromopiridina (0,3 ml; 3 mmoles), tris(dibencilidenacetona)-dipaladio (0) (0,27 g, 0,3 mmoles), 9,9-dimetil-bi(difenilfosfina)xanteno (0,26 g, 0,45 mmoles) y *tert*-butóxido de potasio (3 ml, disolución 1 molar en THF) en tolueno (30 ml) se calentó hasta 110°C durante 15 h. La mezcla enfriada se filtró, y el filtrado se diluyó con acetato de etilo. El filtrado se lavó con hidrogenocarbonato de sodio y con salmuera, y se secó con sulfato de sodio. El disolvente se eliminó, y el residuo se recrystalizó en acetonitrilo para producir el compuesto del título como un sólido marrón. MS/ESI 354 [M+H]<sup>+</sup>.

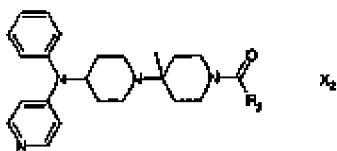
### Ejemplo 13

(2,6-Dimetil-fenil)-[4'-metil-4-(fenil-piridin-4-il-amino)-[1,4']bipiperidinil-1'-il]-metanona



Se preparó a partir de (4'-metil-[1,4']bipiperidinil-4-il)-fenil-piridin-4-il-amina y ácido 2,6-dimetil-benzoico usando un procedimiento como se describe en el Ejemplo 1 anterior. MS/ESI 483 [M+H]<sup>+</sup>. La (4'-metil-[1,4']bipiperidinil-4-il)-fenil-piridin-4-il-amina, usada como material de partida, se puede preparar a partir de 4-fenilaminopiperidin-1-carboxilato de *tert*-butilo e hidrocloreuro de 4-bromopiridina usando procedimientos como se describen en el Ejemplo 1a-1d del documento PCT/EP02/03871. MS/ESI 351 [M+H]<sup>+</sup>

Siguiendo el procedimiento como se describe en el ejemplo 13, se pueden preparar los compuestos de fórmula X<sub>2</sub>



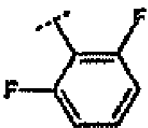
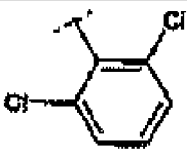
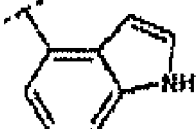
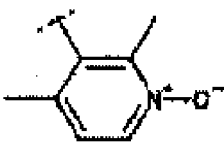
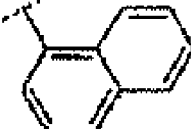
en la que R<sub>2</sub> tiene los significados como se indican en la Tabla 2.

(Tabla pasa a página siguiente)



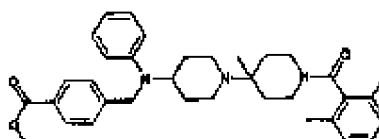
# ES 2 337 354 T3

TABLA 2

| Ejemplo | R <sub>2</sub>                                                                      | MS/ESI (M+H) <sup>+</sup> |
|---------|-------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------|
| 14      |    | 491                       |
| 15      |    | 506                       |
| 16      |    | 523/525                   |
| 17      |   | 494                       |
| 18      |  | 500                       |
| 19      |  | 505                       |

## Ejemplo 20

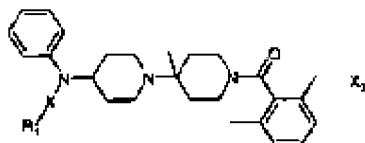
Éster metílico del ácido 4-((1'-(2,6-dimetil-benzoil)-4'-metil-[1,4']bipiperidinil-4-il)-fenil-amino)-metil)-benzoico



Se preparó a partir de (2,6-dimetil-fenil)-(4'-metil-4-fenilamino-[1,4']bipiperidinil-1'-il)-metanona y éster metílico del ácido 4-bromometil-benzoico usando un procedimiento como se describe para el Ejemplo 52 del documento PCT/EP02/03871. MS/ESI 554 [M+H]<sup>+</sup>. La (2,6-dimetil-fenil)-(4'-metil-4-fenilamino-[1,4']bipiperidinil-1'-il)-metanona, usada como material de partida, se puede preparar usando un procedimiento similar al descrito en el Ejemplo 51a-e del documento PCT/EP02/03871. MS/ESI 406 [M+H]<sup>+</sup>.

# ES 2 337 354 T3

Seguendo el procedimiento como se describe en el ejemplo 20, se pueden preparar los compuestos de fórmula X<sub>3</sub>



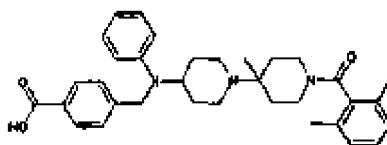
en la que -X-R<sub>1</sub> tiene los significados como se indican en la Tabla 3.

TABLA 3

| Ejemplo | X-R <sub>2</sub> | MS/ESI (M+H) <sup>+</sup> |
|---------|------------------|---------------------------|
| 21      |                  | 554                       |
| 22      |                  | 497                       |
| 23      |                  | 536                       |
| 24      |                  | 510                       |
| 25      |                  | 549                       |

## Ejemplo 26

Ácido 4-({[1'-(2,6-dimetil-benzoyl)-4'-metil-[1,4']bipiperidinil-4-il]-fenil-amino}-metil)-benzoico



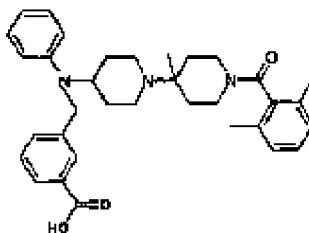
Una mezcla de éster metílico del ácido 4-({[1'-(2,6-dimetil-benzoyl)-4'-metil-[1,4']bipiperidinil-4-il]-fenil-amino}-metil)-benzoico (180 mg, 0,325 mmoles), metanol (10 ml), agua (3 ml) y LiOH (200 mg, 8,33 mmoles) se calentó a reflujo durante 2 h. El pH se ajustó hasta 1 con HCl 2 N, y después hasta pH 7 con NaHCO<sub>3</sub>. La mezcla se

## ES 2 337 354 T3

extrajo con acetato de etilo y se secó con  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ . El disolvente se evaporó, y el residuo se cristalizó en metanol/agua para dar ácido 4-([1'-(2,6-dimetil-benzoil)-4'-metil-[1,4']bipiperidinil-4-il]-fenil-amino)-metil)-benzoico. MS/ESI 540  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

### Ejemplo 27

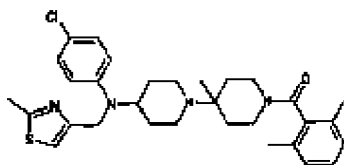
Siguiendo el procedimiento como se describe en el Ejemplo 26, se puede preparar el compuesto de fórmula



MS/ESI  $(\text{M}+\text{H})^+ 540$ .

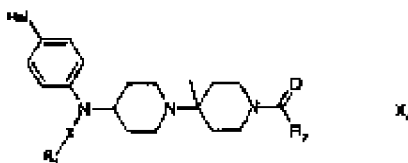
### Ejemplo 28

*4-[(4-Cloro-fenil)-(2-metil-tiazol-4-ilmetil)-amino]-4'-metil-[1,4']bipiperidinil-1'-il)-(2,4-dimetil-piridin-3-il)-metanona*



Se preparó a partir de (4-cloro-fenil)-(4'-metil-[1,4']bipiperidinil-4-il)-(2-metil-tiazol-4-ilmetil)-amina y ácido 2,4-dimetil-nicotínico usando un procedimiento como se describe en el Ejemplo 1 del documento PCT/EP02/03871. MS/ESI 552  $[\text{M}+\text{H}]^+$ . La 4'-metil-[1,4']bipiperidinil-4-il)-fenil-piridin-3-il-amina, usada como material de partida, se puede preparar a partir de 4-cloro-fenilamina, éster terc-butilico del ácido 4-oxo-piperidin-1-carboxílico y 4-cloro-metil-2-metil-tiazol usando los procedimientos como se describen en el Ejemplo 51e, 52, 1b, 1c y 1d del documento PCT/EP02/03871. MS/ESI 419  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

Siguiendo el procedimiento como se describe en el Ejemplo 28, y usando las 4-halógeno-fenilaminas correspondientes, los 4-clorometil-tiazoles correspondientes y los ácidos carboxílicos correspondientes, se pueden preparar los compuestos de fórmula  $\text{X}_4$



en la que  $\text{X}$ - $\text{R}_1$ ,  $\text{R}_2$  y Hal tienen los significados como se indican en la Tabla 4.

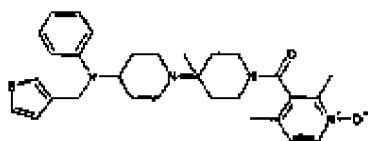
# ES 2 337 354 T3

TABLA 4

| Ejemplo | X-R <sub>1</sub> | R <sub>2</sub> | Hal | MS/ESI<br>(M+H) <sup>+</sup> |
|---------|------------------|----------------|-----|------------------------------|
| 29      |                  |                | F   | 536                          |
| 30      |                  |                | Cl  | 551                          |
| 31      |                  |                | F   | 535                          |
| 32      |                  |                | Cl  | 568                          |
| 33      |                  |                | F   | 552                          |

## Ejemplo 34

(2,4-Dimetil-1-oxi-piridin-3-il)-[4'-metil-4-(fenil-tiofen-3-ilmetil-amino)-[1,4']bipiperidinil-1'-il]-metanona



Se preparó a partir de (4'-metil-[1,4']bipiperidinil-4-il)-fenil-tiofen-3-ilmetil-amina y ácido 2,4-dimetil-1-oxi-nicotínico usando un procedimiento como se describe en el Ejemplo 1 del documento PCT/EP02/03871. MS/ESI 519 [M+H]<sup>+</sup>.

La (4'-metil-[1,4']bipiperidinil-4-il)-fenil-tiofen-3-ilmetil-amina, usada como material de partida, se puede preparar según lo siguiente:

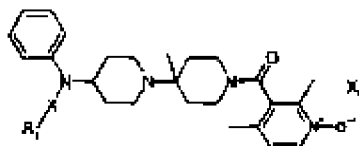
- El éster terc-butílico del ácido 4-(bencil-fenil-amino)-4'-metil-[1,4']bipiperidinil-1'-carboxílico se puede obtener a partir de bencil-fenil-piperidin-4-il-amina y éster terc-butílico del ácido 4-oxo-piperidin-1-carboxílico usando un procedimiento como en el Ejemplo 1c del documento PCT/EP02/03871. MS/ESI 464 [M+H]<sup>+</sup>
- El éster terc-butílico del ácido 4'-metil-4-fenilamino-[1,4']bipiperidinil-1'-carboxílico se preparó calentando una mezcla de éster terc-butílico del ácido 4-(bencil-fenil-amino)-4'-metil-[1,4']bipiperidinil-1'-carboxílico (4,50 g, 9,70 mmoles), formiato de amonio (2,60 g, 41,3 mmoles), Pd(OH)<sub>2</sub> (20% sobre carbón; 1,0 g) y metanol (100 ml) durante 3 h a reflujo. El catalizador se separó por filtración y se lavó con acetato de etilo. La disolución se lavó con salmuera, con Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, y el disolvente se evaporó. MS/ESI 374 [M+H]<sup>+</sup>

## ES 2 337 354 T3

c) El éster terc-butílico del ácido 4'-metil-4-(fenil-tiofen-3-ilmetil-amino)-[1,4']bipiperidinil-1'-carboxílico se puede preparar a partir de éster terc-butílico del ácido 4'-metil-4-fenilamino-[1,4']bipiperidinil-1'-carboxílico y 3-clorometil-tiofeno usando un procedimiento similar al descrito en el Ejemplo 52 del documento PCT/EP02/03871. MS/ESI 470 [M+H]<sup>+</sup>

d) La (4'-metil-[1,4']bipiperidinil-4-il)-fenil-tiofen-3-ilmetil-amina se puede preparar a partir de éster terc-butílico del ácido 4'-metil-4-(fenil-tiofen-3-ilmetil-amino)-[1,4']bipiperidinil-1'-carboxílico usando un procedimiento similar al descrito en el Ejemplo 1b del documento PCT/EP02/03871. MS/ESI 406 [M+H]<sup>+</sup>

Si siguiendo el procedimiento como se describe en el Ejemplo 34, se pueden preparar los compuestos de fórmula X<sub>5</sub>



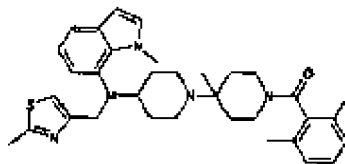
en la que X-R<sub>1</sub> tiene los significados como se indican en la Tabla 5.

TABLA 5

| Ejemplo | X-R <sub>1</sub> | MS/ESI (M+H) <sup>+</sup> |
|---------|------------------|---------------------------|
| 35      |                  | 591                       |
| 36      |                  | 538                       |
| 37      |                  | 538                       |
| 38      |                  | 503                       |
| 39      |                  | 520                       |
| 40      |                  | 538                       |

## Ejemplo 41

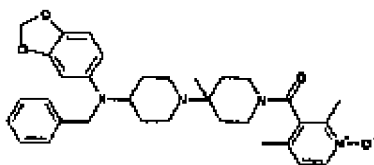
(2,6-Dimetil-fenil)-[4'-metil-4-[(1-metil-1H-indol-7-il)-(2-metil-tiazol-4-ilmetil)-amino]-[1,4']bipiperidinil-1'-il]-metanona



Se preparó a partir de (2,6-dimetil-fenil)-[4'-metil-4-(1-metil-1H-indol-7-ilamino)-[1,4']bipiperidinil-1'-il]-metanona y 4-clorometil-2-metil-tiazol usando un procedimiento como se describe para el Ejemplo 52 del documento PCT/EP02/03871. MS/ESI 570 [M+H]<sup>+</sup>. La (2,6-dimetilfenil)-[4'-metil-4-(1-metil-1H-indol-7-ilamino)-[1,4']bipiperidinil-1'-il]-metanona, usada como material de partida, se puede preparar a partir de 1'-(2,6-dimetil-benzoil)-4'-metil-[1,4']bipiperidinil-4-ona y 1-metil-1H-indol-7-ilamina usando un procedimiento como se describe en el Ejemplo 51e del documento PCT/EP02/03871. MS/ESI 459 [M+H]<sup>+</sup>. La 1'-(2,6-dimetil-benzoil)-4'-metil-[1,4']bipiperidinil-4-ona se puede preparar usando un procedimiento como se describe en el Ejemplo 51a-d del documento PCT/EP02/03871. MS/ESI 329 [M+H]<sup>+</sup>.

## Ejemplo 42

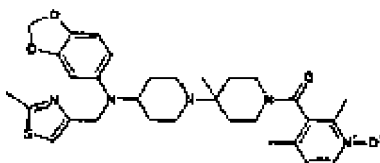
[4-(Benzo[1,3]dioxol-5-il-bencil-amino)-4'-metil-[1,4']bipiperidinil-1'-il]-(2,4-dimetil-1-oxi-piridin-3-il)-metanona



Se preparó a partir de benzo[1,3]dioxol-5-il-bencil-(4'-metil-[1,4']bipiperidinil-4-il)-amina y ácido 2,4-dimetil-1-oxi-nicotínico usando un procedimiento como se describe en el Ejemplo 1 del documento PCT/EP02/03871, MS/ESI 557 [M+H]<sup>+</sup>. La benzo[1,3]dioxol-5-il-bencil-(4'-metil-[1,4']bipiperidinil-4-il)-amina, usada como material de partida, se puede preparar a partir de benzo[1,3]dioxol-5-ilamina, éster terc-butílico del ácido 4-oxo-piperidin-1-carboxílico y cloruro de bencilo, usando procedimientos como se describen en los Ejemplos 51e, 52, 1b, 1c y 1d del documento PCT/EP02/03871. MS/ESI 408 [M+H]<sup>+</sup>.

## Ejemplo 43

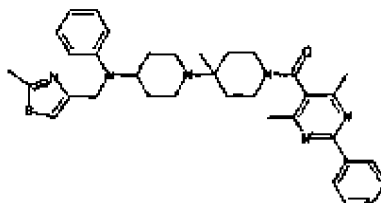
[4-[Benzo[1,3]dioxol-5-il-(2-metil-tiazol-4-ilmetil)-amino]-4'-metil-[1,4']bipiperidinil-1'-il]-(2,4-dimetil-1-oxi-piridin-3-il)-metanona



Se preparó a partir de benzo[1,3]dioxol-5-il-(4'-metil-[1,4']bipiperidinil-4-il)-(2-metil-tiazol-4-ilmetil)-amina y ácido 2,4-dimetil-1-oxi-nicotínico usando un procedimiento como se describe para el Ejemplo 1 del documento PCT/EP02/03871. MS/ESI 557 [M+H]<sup>+</sup>. La benzo[1,3]dioxol-5-il-(4'-metil-[1,4']bipiperidinil-4-il)-(2-metil-tiazol-4-ilmetil)-amina, usada como material de partida, se puede preparar a partir de benzo[1,3]dioxol-5-ilamina, éster terc-butílico del ácido 4-oxo-piperidin-1-carboxílico y 4-clorometil-2-metil-tiazol usando procedimientos como se describen en los Ejemplos 51e, 52, 1b, 1c y 1d del documento PCT/EP02/03871. MS/ESI 429 [M+H]<sup>+</sup>.

## Ejemplo 44

(4,6-Dimetil-2-fenil-pirimidin-5-il)-{4'-metil-4-[(2-metil-tiazol-4-ilmetil)-fenil-amino]-[1,4']bipiperidinil-1'-il}-metanona



Se preparó a partir de (4'-metil-[1,4']bipiperidinil-4-il)-(2-metil-tiazol-4-ilmetil)-fenilamina y ácido 4,6-dimetil-2-fenil-pirimidin-5-carboxílico usando un procedimiento como se describe para el Ejemplo 1 del documento PCT/EP02/03871. MS/ESI 595 [M+H]<sup>+</sup>. La (4'-metil-[1,4']bipiperidinil-4-il)-(2-metil-tiazol-4-ilmetil)-fenil-amina, usada como material de partida, se puede preparar usando procedimientos como se describen en ejemplo 83 del documento PCT/EP02/03871. MS/ESI 385 [M+H]<sup>+</sup>.

Los compuestos de fórmula I en forma libre o en forma de sal farmacéuticamente aceptable muestran propiedades farmacológicas valiosas, por ejemplo como antagonistas de CCR5, por ejemplo como se indica en ensayos *in vitro*, y por lo tanto están indicados para terapia.

a) *Ensayo de unión a membrana de CCR5*

Se usó CCR5 humano para generar transfectantes estables en células CHO K1. Las membranas preparadas a partir de estos transfectantes de CCR5 se usaron en un ensayo de unión a radioligando usando como ligando 125-I MIP-1 $\alpha$ , y los compuestos de fórmula I se ensayaron para determinar la actividad inhibidora. Los datos se dan como IC<sub>50</sub>, es decir, la concentración de compuesto requerida para lograr una inhibición del 50% de la unión a [I-125]MIP-1 $\alpha$ . En este ensayo, los compuestos de fórmula I tienen una IC<sub>50</sub>  $\leq$  1  $\mu$ M. Los compuestos de los Ejemplos 32 y 39 tienen una IC<sub>50</sub> de 0,5 nM, respectivamente.

b) *Ensayo funcional de CCR5 - movilización de Ca<sup>2+</sup>*

Se usó CCR5 humano para generar transfectantes estables en células CHO K1. Estos transfectantes de CCR5 se usaron para evaluar la movilización de Ca<sup>2+</sup> en respuesta a la estimulación mediante los ligandos de CCR5 MIP-1 $\alpha$ , MIP-1 $\beta$ , HCC-1(9-74) o RANTES. Para el ensayo, las células se cargaron con un fluorocromo sensible a Ca<sup>2+</sup> (Fluo3 o Fluo4). Se usaron concentraciones del ligando entre 0,01-100 nM para inducir la movilización de Ca<sup>2+</sup>, la cual se monitoriza en un fluorómetro con los ajustes apropiados.

Para evaluar la actividad de los compuestos a ensayar, se toma una lectura inicial de la fluorescencia, después de lo cual se añaden a las células los compuestos a la concentración deseada y se registra posteriormente la fluorescencia durante un cierto tiempo para evaluar si los compuestos muestran efectos agonistas. Después, se añade el agonista a la mezcla, y se monitoriza la fluorescencia. La inhibición del flujo de Ca<sup>2+</sup> en presencia de los compuestos a ensayar se calcula a partir de la inhibición de la fluorescencia máxima inducida por el agonista. Los valores de IC<sub>50</sub> se calculan a partir de curvas de respuesta frente a la dosis, obtenidas con los compuestos. En este ensayo, los compuestos de fórmula I tienen una IC<sub>50</sub>  $\leq$  1  $\mu$ M. Por ejemplo, los compuestos de los Ejemplos 12 y 36 tienen una IC<sub>50</sub> de 29 nM y 8 nM, respectivamente.

c) *Ensayo funcional de CCR5 - quimiotaxia*

Se generaron transfectantes de CCR5 en células T Jurkat o la estirpe pre-célula B L1.2 de ratón.

La migración de los transfectantes de CCR5 se ensaya en un sistema de insertos de cámara de tejido Transwell con el agonista de CCR5 MIP-1 $\alpha$  a concentraciones de 1-100 nM. Las células que migraron en respuesta al agonista, en comparación con un control de tampón, se cuantificaron en un citómetro de flujo. Los compuestos a ensayar se añaden a las células y a los compartimientos con el agonista. Los valores de IC<sub>50</sub> se calculan a partir de las curvas de respuesta frente a la concentración, obtenidas con los compuestos en presencia de MIP-1 $\alpha$ . En este ensayo, los compuestos de fórmula I tienen una IC<sub>50</sub>  $\leq$  1  $\mu$ M.

d) Los experimentos llevados a cabo en modelos de animales murinos muestran que la remodelación de la pared de los vasos tras lesión experimental (por ejemplo, inducida por alotransplante) está significativamente inhibida en ausencia de CCR5 funcional.

Por lo tanto, los compuestos de fórmula I son útiles en la prevención y/o tratamiento de enfermedades o trastornos mediados por interacciones entre receptores de quimiocinas, por ejemplo CCR5, y sus ligandos, por ejemplo en transplante, tales como rechazo agudo o crónico de alo- o xenoinjertos de órganos, tejidos o células, o función retrasa-

da del injerto, enfermedades autoinmunitarias, por ejemplo artritis reumatoide, lupus eritematoso sistémico, tiroiditis de Hashimoto, esclerosis múltiple, miastenia grave, diabetes tipo I o II y los trastornos asociados con ella, vasculitis, anemia perniciosa, síndrome de Sjögren, uveítis, psoriasis, alopecia circunscrita y otras, enfermedades alérgicas, por ejemplo asma alérgica, dermatitis atópica, rinitis alérgica/conjuntivitis, dermatitis alérgica de contacto, enfermedades inflamatorias opcionalmente con reacciones aberrantes subyacentes, por ejemplo enfermedad inflamatoria del intestino, enfermedad de Crohn o colitis ulcerosa, asma intrínseca, lesión pulmonar inflamatoria, lesión hepática inflamatoria, lesión glomerular inflamatoria, aterosclerosis, osteoartritis, dermatitis irritante de contacto y otras dermatitis eccematosas, dermatitis seborreica, manifestaciones cutáneas de trastornos mediados inmunológicamente, enfermedad inflamatoria ocular, queratoconjuntivitis, miocarditis o hepatitis, isquemia/lesión por reperfusión, por ejemplo infarto de miocardio, apoplejía, isquemia del intestino, insuficiencia renal o choque hemorrágico, choque traumático y otros, cáncer, por ejemplo tumores sólidos o cáncer linfático tal como linfomas de células T o leucemias de células T, enfermedades metastatizantes o angiogénesis, enfermedades infecciosas, por ejemplo choque tóxico (por ejemplo inducido por un superantígeno), choque séptico, síndrome disneico del adulto, o infecciones víricas, por ejemplo SIDA. Por trasplante se quiere decir alo- o xenoinjertos de, por ejemplo, células, tejidos u órganos sólidos, por ejemplo islotes pancreáticos, células madre, médula espinal, tejido córneo, tejido neuronal, corazón, pulmón, corazón-pulmón combinado, riñón, hígado, intestino, páncreas, tráquea o esófago. El rechazo crónico también se denomina enfermedades vasculares del injerto.

Para los usos anteriores, la dosis requerida variará por supuesto dependiendo del modo de administración, la afección particular a tratar, y el efecto deseado. En general, se afirma que se obtienen sistémicamente resultados satisfactorios a dosis diarias de alrededor de 0,01 a 10 mg/kg por peso corporal. Una dosis diaria indicada en un mamífero de mayor tamaño, por ejemplo en seres humanos, está en el intervalo de alrededor de 0,5 mg a alrededor de 1000 mg, administrada convenientemente, por ejemplo en dosis divididas de hasta cuatro veces al día, o en forma retardada. Las formas farmacéuticas unitarias adecuadas para la administración oral comprenden desde aprox. 1 hasta 500 mg de ingrediente activo.

Los compuestos de fórmula I se pueden administrar mediante cualquier vía convencional, en particular entéricamente, por ejemplo oralmente, por ejemplo en forma de comprimidos o cápsulas, o parenteralmente, por ejemplo en forma de disoluciones o suspensiones inyectables, tópicamente, por ejemplo en forma de lociones, geles, ungüentos, o cremas, o en forma nasal o en supositorio. Las composiciones farmacéuticas que comprenden un compuesto de fórmula I en forma libre o en forma de una sal farmacéuticamente aceptable en asociación con al menos un vehículo o diluyente farmacéutico aceptable se pueden fabricar de manera convencional mezclando con un vehículo o diluyente farmacéuticamente aceptable.

Los compuestos de fórmula I se pueden administrar en forma libre o en forma de sal farmacéuticamente aceptable, por ejemplo como se indica anteriormente. Tales sales se pueden preparar de manera convencional, y muestran el mismo orden de actividad que los compuestos libres.

Según lo anterior, la presente invención proporciona además:

1. Un compuesto de fórmula I o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo para uso como un fármaco.
2. Una composición farmacéutica, que comprende un compuesto de fórmula I o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo en asociación con un diluyente o vehículo farmacéuticamente aceptable para el mismo.
3. Uso de un compuesto de fórmula I o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo para la preparación de un medicamento para prevenir o tratar un trastorno o enfermedad mediada por interacciones entre receptores de quimiocinas y sus ligandos, como se indica anteriormente o en la reivindicación 5.

Los compuestos de fórmula I se pueden administrar como el único ingrediente activo, o conjuntamente con, por ejemplo como un adyuvante para, otros fármacos, por ejemplo en regímenes inmunosupresores o inmunomoduladores, u otros agentes antiinflamatorios, por ejemplo para el tratamiento o prevención de trastornos agudos o crónicos de rechazo de alo- o xenoinjertos, o inflamatorios o autoinmunitarios, un agente quimioterapéutico o un agente antiinfeccioso, por ejemplo un agente antiviral tal como, por ejemplo, un agente antirretroviral o un antibiótico. Por ejemplo, los compuestos de fórmula I se pueden usar en combinación con un inhibidor de calcineurina, por ejemplo ciclosporina A, ISA 247 o FK 506; una lactona macrocíclica que tiene propiedades inmunosupresoras, por ejemplo un inhibidor de mTOR, por ejemplo rapamicina, 40-O-(2-hidroxietil)-rapamicina, CCI779 o ABT578; una ascomicina que tiene propiedades inmunosupresoras, por ejemplo ABT-281, ASM981, etc.; corticosteroides; inhibidores de catepsina S; ciclofosfamida; azatioprina; metotrexato; leflunomida; mizorribina; ácido micofenólico; micofenolato mofetil; 15-desoxiespergualina o un homólogo, análogo o derivado de la misma inmunosupresor; un agonista del receptor de 1-fosfato de esfingosina, por ejemplo FTY720 o Y-36018; anticuerpos monoclonales frente a receptores de leucocitos, por ejemplo MHC, CD2, CD3, CD4, CD7, CD8, CD11a/CD18, CD25, CD27, CD28, CD40, CD45, CD58, CD80, CD86, CD137, ICOS, CD150 (SLAM), OX40, 4-1BB o sus ligandos, por ejemplo CD154, o sus antagonistas; otros compuestos inmunomoduladores, por ejemplo una molécula de unión recombinante que tiene al menos una porción del dominio extracelular de CTLA4 o un mutante de la misma, por ejemplo al menos una porción extracelular de CTLA4 o un mutante de la misma unida a una secuencia proteica que no es CTLA4, por ejemplo CTLA4Ig (por ejemplo denominada ATCC 68629) o un mutante de la misma, por ejemplo LEA29Y; inhibidores de moléculas de adhesión, por ejemplo antagonistas de LFA-1, antagonistas de ICAM-1 ó 3, antagonistas de VCAM-4 o antagonistas



de VLA-4, por ejemplo natalizumab (ANTEGREN®); o anticuerpos antiquimiocinas o anticuerpos antirreceptores de quimiocinas o antagonistas de receptores de quimiocinas de bajo peso molecular, por ejemplo anticuerpos anti-MCP-1.

5 Cuando los compuestos de fórmula I se administran conjuntamente con otra terapia inmunosupresora/inmunomoduladora, antiinflamatoria o quimioterapéutica, las dosis del compuesto inmunosupresor, inmunomodulador, antiinflamatorio o quimioterapéutico coadministrado variarán por supuesto dependiendo del tipo de cofármaco empleado, por ejemplo si es un esteroide o un inhibidor de calcineurina, del fármaco específico empleado, de la afección tratada, etc. Según lo anterior, la presente invención proporciona en todavía un aspecto adicional:

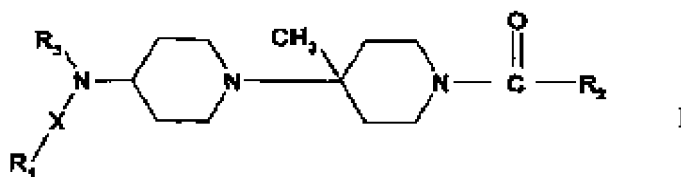
- 10 4. Una combinación farmacéutica, por ejemplo un kit, que comprende a) un primer agente que es un compuesto de fórmula I como se describe aquí, en forma libre o en forma de sal farmacéuticamente aceptable, y b) al menos un coagente, por ejemplo un fármaco inmunosupresor, inmunomodulador, antiinflamatorio, antiinfeccioso o quimioterapéutico. El kit puede comprender instrucciones para su administración.

15 Las expresiones “coadministración” o “administración combinada”, o similares, como se usan aquí, engloban la administración de los agentes terapéuticos seleccionados a un paciente individual, y están destinadas a incluir regímenes de tratamiento en los que los agentes no se administran necesariamente mediante la misma vía de administración o al mismo tiempo.

20 La expresión “combinación farmacéutica”, como se usa aquí, significa un producto que resulta de mezclar o combinar más de un ingrediente activo, e incluye combinaciones tanto fijas como no fijas de los ingredientes activos. La expresión “combinación fija” significa que los ingredientes activos, por ejemplo un compuesto de fórmula I y un coagente, se administran ambos a un paciente simultáneamente en forma de una sola entidad o dosificación. La expresión  
25 “combinación no fija” significa que los ingredientes activos, por ejemplo un compuesto de fórmula I y un coagente, se administran ambos a un paciente como entidades separadas, ya sea simultánea, concurrente o secuencialmente sin límites específicos de tiempo, en el que tal administración proporciona niveles terapéuticamente eficaces de los 2 compuestos en el cuerpo del paciente. Esto último también se aplica a la terapia de cóctel, por ejemplo la administración de 3 o más ingredientes activos.

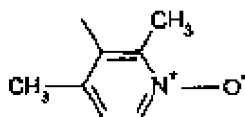
REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de fórmula I



en la que

1)  $R_2$  es un resto de fórmula



y

a)  $R_1$  es tienilo, furilo, tiazolilo o 2-metil-tiazolilo,

$X$  es  $-CH_2-$ , y

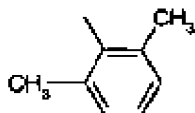
$R_3$  es benzo[1,3]dioxol-ilo o fenilo opcionalmente monosustituido con halógeno, o

b)  $R_1$  es fenilo sustituido con  $-SO_2CH_3$  o CN

$X$  es  $-CH_2-$ , y  $R_3$  es fenilo

o

2)  $R_2$  es un resto de fórmula



y

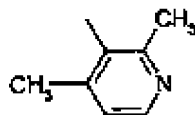
a)  $R_1$  es 2-metil-tiazolilo,

$X$  es  $-CH_2-$ , y

$R_3$  es 1-metil-indolilo

o

3)  $R_2$  es un resto de fórmula



y

a)  $R_1$  es 2-metil-tiazolilo

$X$  es  $-CH_2-$ , y

$R_3$  es fenilo sustituido con halógeno

o

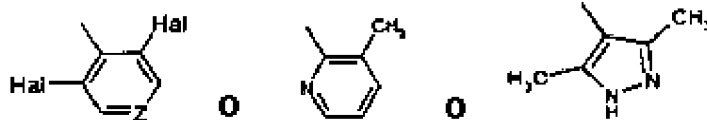
b)  $R_1$  es piridilo

X es un enlace directo, y

$R_3$  es fenilo

o

4)  $R_2$  es un resto de fórmula



en las que

Hal es F o Cl,

Z es  $-C=$

y

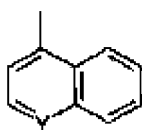
a)  $R_1$  es fenilo, X es un enlace directo y  $R_3$  es piridilo

o

b)  $R_1$  es piridilo, X es un enlace directo y  $R_3$  es fenilo

o

5)  $R_2$  es un resto de fórmula

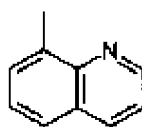


en la que Y es  $-C=$  o  $-N=$

y

$R_1$  es piridilo, X es un enlace directo y  $R_3$  es fenilo, o

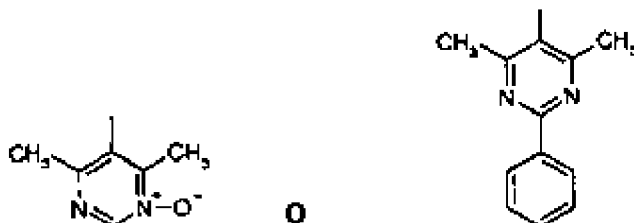
6)  $R_2$  es un resto de fórmula



X es un enlace directo y uno de  $R_1$  y  $R_3$  es fenilo y el otro es piridilo,

o

7)  $R_2$  es un resto de fórmula



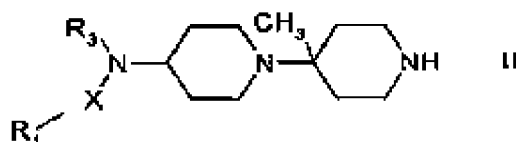
R<sub>1</sub> es piridilo, X es un enlace directo y R<sub>3</sub> es fenilo,

o

8) R<sub>2</sub> es indol-4-ilo, R<sub>1</sub> es piridilo, X es un enlace directo y R<sub>3</sub> es fenilo, en forma libre o en forma de sal.

2. Un procedimiento para la preparación de un compuesto de fórmula I según la reivindicación 1, procedimiento el cual comprende

a) amidar un compuesto de fórmula II



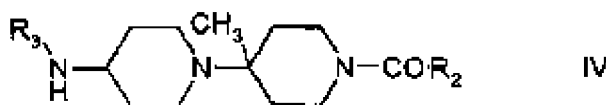
en la que R<sub>1</sub>, R<sub>3</sub> y X son como se definen en la reivindicación 1,

con un compuesto de fórmula III



en la que R<sub>2</sub> es como se define en la reivindicación 1, A es un grupo saliente, por ejemplo Cl o Br; o

b) hacer reaccionar un compuesto de fórmula IV



en la que R<sub>2</sub> y R<sub>3</sub> son como se definen en la reivindicación 1, con un compuesto de fórmula V



en la que R<sub>1</sub> y X son como se definen anteriormente;

y, cuando se requiera, convertir el compuesto resultante de fórmula I, obtenido en forma libre, en la forma de sal deseada, o viceversa.

3. Un compuesto de fórmula I como se define en la reivindicación 1, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para uso como un fármaco.

4. Una composición farmacéutica que comprende un compuesto de fórmula I como se define en la reivindicación 1, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en asociación con un diluyente o vehículo farmacéuticamente aceptable para el mismo.

5. Uso de un compuesto de fórmula I como se define en la reivindicación 1, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para la preparación de un medicamento para prevenir o tratar un trastorno o enfermedad seleccionados de transplante, tales como rechazo agudo o crónico de alo- o xenoinjertos de órganos, tejidos o células, o función retrasada del injerto, enfermedades autoinmunitarias, por ejemplo artritis reumatoide, lupus eritematoso sistémico, tiroiditis de Hashimoto, esclerosis múltiple, miastenia grave, diabetes tipo I o II y los trastornos asociados con ella, vasculitis, anemia perniciosa, síndrome de Sjogren, uveítis, psoriasis, alopecia circunscrita y otras, enfermedades alérgicas, por ejemplo asma alérgica, dermatitis atópica, rinitis alérgica/conjuntivitis, dermatitis alérgica de contacto, enfermedades inflamatorias opcionalmente con reacciones aberrantes subyacentes, por ejemplo enfermedad inflamatoria del intestino, enfermedad de Crohn o colitis ulcerosa, asma intrínseca, lesión pulmonar inflamatoria, lesión hepática inflamatoria, lesión glomerular inflamatoria, aterosclerosis, osteoartritis, dermatitis irritante de contacto y otras dermatitis eccematosas, dermatitis seborreica, manifestaciones cutáneas de trastornos mediados inmunológicamente, enfermedad inflamatoria ocular, queratoconjuntivitis, miocarditis o hepatitis, isquemia/lesión por reperfusión, por ejemplo infarto de miocardio, apoplejía, isquemia del intestino, insuficiencia renal o choque hemorrágico, choque traumático y otros, cáncer, por ejemplo tumores sólidos o cáncer linfático tal como linfomas de células T o leucemias de células T, enfermedades metastatizantes o angiogénesis, enfermedades infecciosas, por ejemplo choque tóxico (por ejemplo inducido por un superantígeno), choque séptico, síndrome disneico del adulto, o infecciones víricas, por ejemplo SIDA.

## ES 2 337 354 T3

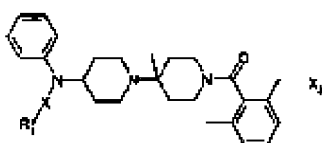
6. Una combinación farmacéutica, que comprende a) un primer agente que es un compuesto de fórmula I como se define en la reivindicación 1, en forma libre o en forma de sal farmacéuticamente aceptable, y b) al menos un coagente.

7. Un compuesto seleccionado del grupo que consiste en los compuestos **caracterizados** por los siguientes o fórmulas:

(2,6-dimetil-fenil)-[4'-metil-4-(fenil-piridin-4-il-amino)-[1,4']bipiperidinil-1'-il]-metanona;

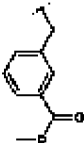
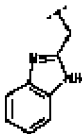
Éster metílico del ácido 4-({[1'-(2,6-dimetil-benzoil)-4'-metil-[1,4']bipiperidinil-4-il]-fenil-amino}-metil)-benzoico;

un compuesto de fórmula  $X_3$



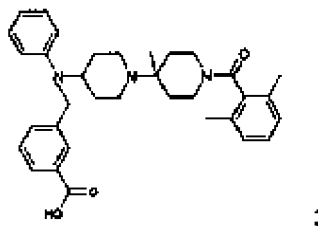
seleccionado de los compuestos A1 a A5, en los que -X-R<sub>1</sub> tiene los significados como se indican en la siguiente Tabla A:

TABLA A

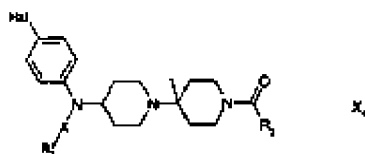
| Compuesto | X-R <sub>1</sub>                                                                    |
|-----------|-------------------------------------------------------------------------------------|
| A1        |  |
| A2        |  |
| A3        |  |
| A4        |  |
| A5        |  |

ácido 4-((1'-(2,6-dimetil-benzoil)-4'-metil-[1,4']bipiperidinil-4-il)-fenil-amino)-metil)-benzoico;

un compuesto de la fórmula



un compuesto de fórmula  $X_4$ ,



seleccionado de los compuestos B1 y B2, en los que -X-R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub> y Hal tienen los significados como se indican en la Tabla B

TABLA B

| Compuesto | X-R <sub>1</sub> | R <sub>2</sub> | Hal |
|-----------|------------------|----------------|-----|
| B1        |                  |                | Cl  |
| B2        |                  |                | F   |

[4-(benzo[1,3]dioxol-5-il-bencil-amino)-4'-metil-[1,4']bipiperidinil-1'-il]-(2,4-dimetil-1-oxipiridin-3-il)-metanona; y

(4,6-dimetil-2-fenil-pirimidin-5-il)-{4'-metil-4-[(2-metil-tiazol-4-ilmetil)-fenil-amino]-[1,4']bipiperidinil-1'-il}-metanona.