



19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

11 Número de publicación: **2 356 306**

51 Int. Cl.:

C07D 211/64 (2006.01)	A61K 31/451 (2006.01)
A61P 1/00 (2006.01)	A61P 1/04 (2006.01)
A61P 1/16 (2006.01)	A61P 3/04 (2006.01)
A61P 3/10 (2006.01)	A61P 9/10 (2006.01)
A61P 11/00 (2006.01)	A61P 11/02 (2006.01)
A61P 11/06 (2006.01)	A61P 13/12 (2006.01)
A61P 17/06 (2006.01)	A61P 19/02 (2006.01)
A61P 19/04 (2006.01)	A61P 19/08 (2006.01)
A61P 25/16 (2006.01)	A61P 25/24 (2006.01)
A61P 25/28 (2006.01)	A61P 27/02 (2006.01)
A61P 27/14 (2006.01)	

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Número de solicitud europea: **03703257 .0**

96 Fecha de presentación : **07.02.2003**

97 Número de publicación de la solicitud: **1481969**

97 Fecha de publicación de la solicitud: **01.12.2004**

54 Título: **Compuestos y fármacos derivados de piperidina que contienen los compuestos como principio activo.**

30 Prioridad: **08.02.2002 JP 2002-31602**

73 Titular/es: **ONO PHARMACEUTICAL Co., Ltd.**
1-5, Doshomachi 2-chome
Chuo-ku, Osaka-shi, Osaka 541-8526, JP

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:
06.04.2011

72 Inventor/es: **Ochiai, Hiroshi;**
Nishita, Yoshitaka;
Ohtani, Tazumi y
Hamano, Masaya

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:
06.04.2011

74 Agente: **Ungría López, Javier**

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

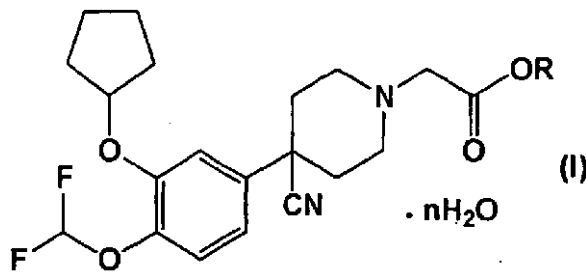
Compuestos y fármacos derivados de piperidina que contienen los compuestos como principio activo.

Campo Técnico

La presente invención se refiere a un derivado de piperidina.

5 Más específicamente, la presente invención se refiere a

(1) un derivado de piperidina de fórmula (I)

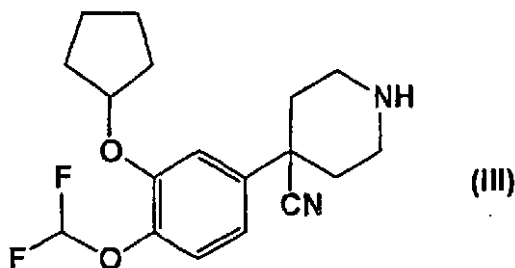


en la que R es hidrógeno y n es 1

(2) un método para la preparación del mismo,

10 (3) una composición que lo comprende como un principio activo,

(4) un compuesto de fórmula (III):



que es útil como un intermedio para la preparación del compuesto de fórmula (I) y

(5) un método para la preparación del mismo.

15 Antecedentes de la Técnica

Adenosin 3',5'-monofosfato cíclico (AMPC) y guanosin 3',5'-monofosfato cíclico (GMPC) como moléculas de transducción de señal intracelular (segundos mensajeros) se degradan por un grupo de hidrolasas generalmente denominadas fosfodiesterasa (PDE) en 5'-AMP y 5'-GMP inactivos, respectivamente.

20 Las isocimas de PDE que los inactivan no están presentes de forma uniforme *in vivo* sino que se distribuyen *in vivo* teniendo una localización específica de órgano mostrando diferencias, por ejemplo, en distribución celular y distribución tisular.

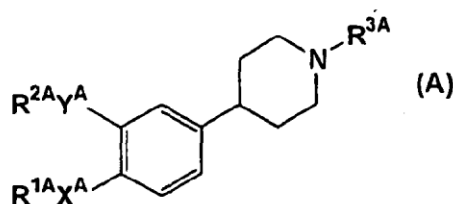
Hasta la fecha, se ha confirmado la presencia de 11 familias de PDE1 a PDE11 (véase Current Opinion in Cell Biology, 12, 174-179(2000)).

25 Entre estas PDE, PDE4 está presente en diversas células tales como células de músculo liso de las vías respiratorias, células epiteliales, células inflamatorias (macrófagos, neutrófilos y eusínófilos) y linfocitos T, etc. y controla las funciones celulares mediante la regulación del nivel de AMPC intracelular de estas células. Por otro lado, otras PDE tales como PDE5, etc. están presentes en, por ejemplo, plaquetas, células de músculo cardíaco y células de músculo liso vascular y participan en el control del sistema de órganos circulatorios mediante la regulación del nivel de GMPC o AMPC intracelular.

Por lo tanto, se sabe que los inhibidores de PDE4 tienen actividad broncodilatadora, actividad antiinflamatoria, actividad inhibidora de la liberación de mediador, actividad inmunosupresora y similares, debido a que provocan la acumulación de AMPc intracelular mediante inhibición de la degradación de AMPc por PDE4.

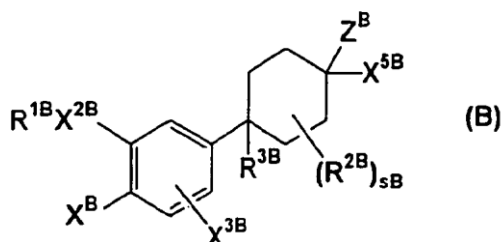
En consecuencia, se considera que los agentes que inhiben específicamente PDE4 no muestran las actividades de inhibición de otras PDE tales como PDE5 en órganos circulatorios y son útiles en la prevención y/o tratamiento de diversas enfermedades tales como enfermedades inflamatorias (por ejemplo, asma, enfermedad obstructiva del pulmón, sepsis, sarcoidosis, nefritis, hepatitis, enteritis, etc.), enfermedades diabéticas, enfermedades alérgicas (por ejemplo rinitis alérgica, conjuntivitis alérgica, conjuntivitis de temporada, dermatitis atópica, etc.), enfermedades autoinmunes (por ejemplo colitis ulcerosa, enfermedad de Crohn, reumatismo, soriasis, esclerosis múltiple, enfermedad del colágeno, etc.), enfermedades oculares (por ejemplo conjuntivitis alérgica, conjuntivitis de temporada, etc.), osteoporosis, fractura ósea, osteoartritis, obesidad, bulimia, depresión, enfermedad de Parkinson, demencia, lesión de reperusión por isquemia, leucemia y SIDA (Exp. Opin. Invest. Drugs, 8,1301 -1325 (1999)), choque, enfermedades de respuesta inflamatoria sistémica (SIRS), etc.

Como inhibidores de la PDE4, por ejemplo, la memoria descriptiva del documento JP Hei 8-509731 (es decir, el documento W094/25437) describe que un compuesto de fórmula (A)



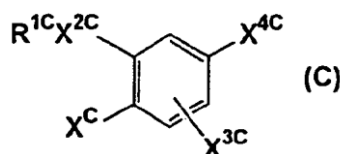
(en la que R^{1A} representa H o alquilo C1-6; R^{2A} representa alquilo C3-7, cicloalquilo C3-7, etc.; R^{3A} representa COR^{4A}, COCOR^{4A}, etc.; R^{4A} representa H, OR^{5A}, NHOH, etc.; R^{5A} representa H, alquilo C1-6, etc.; X^A representa O, etc.; y Y^A representa O, etc.) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo tiene una actividad inhibidora de PDE4.

También, la memoria descriptiva del documento WO 93/19747, describe que un compuesto de fórmula (B)



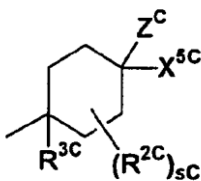
(en la que R^{1B} representa -(CR^{4B}R^{5B})_{rB}R^{6B} etc., rB es de 1 a 6; cada uno de R^{4B} y R^{5B} representa un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo C1-2; R^{6B} representa un átomo de hidrógeno, un grupo cicloalquilo C3-6, etc.; X^B representa Y^BR^{2B}, etc.; Y^B representa O, etc.; R^{2B} representa metilo, etilo, etc.; X^{2B} representa O, etc.; X^{3B} representa un átomo de hidrógeno, etc.; sB es de 0 a 4; R^{3B} representa un átomo de hidrógeno, CN, etc.; X^{5B} representa un átomo de hidrógeno, etc.; Z^B representa CR^{8B}R^{8B}C(O)OR^{14B}, CR^{8B}R^{8B}C(Y^{1B})NR^{10B}R^{14B}, etc.; R^{8B} representa un átomo de hidrógeno, etc.; R^{10B} representa un átomo de hidrógeno, OR^{8B}, etc.; y R^{14B} representa un átomo de hidrógeno, etc.) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo tiene una actividad inhibidora de PDE4.

Además, la memoria descriptiva del documento WO 93/19749 describe que un compuesto de la fórmula (C)



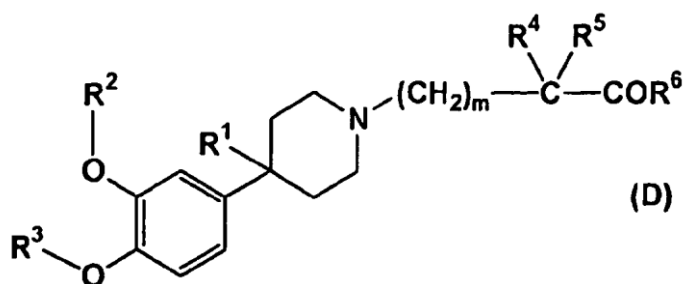
(en la que R^{1C} representa -(CR^{4C}R^{5C})_{rC}R^{6C}, etc.; rC es de 1 a 6; cada uno de R^{4C} y R^{5C} representa independientemente un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo C1-2; R^{6C} representa un átomo de hidrógeno, un grupo cicloalquilo C3-6, etc.; X^C representa Y^CR^{2C} etc.; Y^C representa O, etc.; R^{2C} representa metilo, etilo, etc.; X^{2C}

representa O, etc.; X^{3C} representa un átomo de hidrógeno etc.; X^{4C} representa

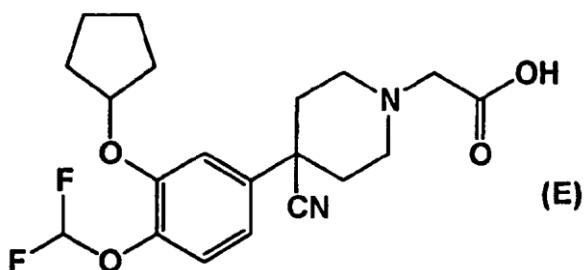


- 5 etc.; R^{3C} representa un átomo de hidrógeno, CN, etc.; X^{5C} representa un átomo de hidrógeno, etc.; sC es de 0 a 4; Z^C representa C(O) OR^{14C}, C(Y^C)NR^{10C}R^{14C}, etc.; R^{10C} representa un átomo de hidrógeno OR^{8C}, etc.; R^{8C} representa un átomo de hidrógeno etc.; y R^{14C} representa un átomo de hidrógeno etc.) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo tiene una actividad inhibidora de PDE4.

El presente Solicitante presentó anteriormente una solicitud de patente sobre un derivado de piperidina de fórmula (D)



- 10 (en la que todos los símbolos tienen los mismos significados que se describen en el documento PCT/JP01/06861) y una sal no tóxica del mismo y un inhibidor de PDE4 que lo comprende como un ingrediente activo (véase la memoria descriptiva del documento WO 02/14280). Particularmente, el ejemplo 2(9) en la solicitud de patente mundial describe el ácido 2-(4-(3-ciclopentiloxi-4-difluorometoxifenil)-4-cianopiperidin-1-il)-acético de fórmula (E)



15 Descripción de la Invención

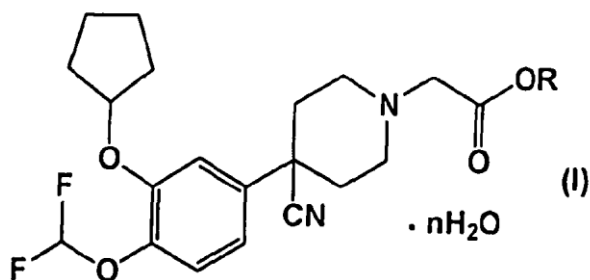
Para encontrar un compuesto que tenga una actividad inhibidora de PDE4, los presentes inventores han realizado estudios intensivos y descubrieron, como resultado, que los objetos pueden lograrse mediante el derivado de piperidina de fórmula (I) y por lo tanto se ha conseguido la presente invención.

- 20 El compuesto de fórmula (I), especialmente el ácido 2-(4-(3-ciclopentiloxi-4-difluorometoxifenil)-4-cianopiperidin-1-il)acético, monohidrato (abreviado como compuesto 1 en lo sucesivo) no se describe concretamente en la solicitud mundial anterior, y es un compuesto absolutamente novedoso.

Además, los presentes inventores han descubierto un compuesto de fórmula (III), que es muy útil como un intermedio para la preparación del derivado de piperidina de fórmula (III), y se ha conseguido la presente invención.

La presente invención se refiere a

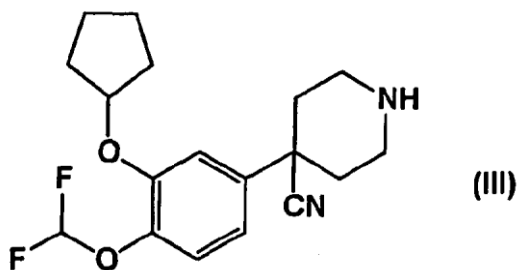
- 25 (1) ácido 2-(4-(3-ciclopentiloxi-4-difluorometoxifenil)-4-cianopiperidin-1-il)acético monohidrato de fórmula (I):



en la que R es hidrógeno, y n es 1;

(2) el compuesto de acuerdo con el apartado (1) anterior, que es ácido 2-(4-(3-ciclopentiloxi-4-difluorometoxifenil)-4-cianopiperidin-1-il)acético monohidrato,

5 (3) 4-(3-ciclopentiloxi-4-difluorometoxifenil)-4-cianopiperidina de fórmula (III) o una sal de adición de ácidos de la misma,



10 (4) un método para la preparación de ácido 2-(4-(3-ciclopentiloxi-4-difluorometoxifenil)-4-cianopiperidin-1-il)acético-monohidrato, que comprende realizar la recristalización en un disolvente de alcohol mezclado opcionalmente con agua y/o uno o más disolventes orgánicos,

15 (5) el uso de un ácido 2-(4-(3-ciclopentiloxi-4-difluorometoxifenil)-4-cianopiperidin-1-il)acético monohidrato para preparar un agente preventivo y/o terapéutico para enfermedades inflamatorias, enfermedades diabéticas, enfermedades alérgicas, enfermedades autoinmunes, enfermedades oculares, osteoporosis, fractura ósea, osteoartritis, obesidad, bulimia, depresión, enfermedad de Parkinson, demencia, lesión de

15 (6) el uso de acuerdo con el apartado (5) anterior, en el que la enfermedad inflamatoria es asma, enfermedad pulmonar obstructiva crónica, sepsis, sarcoidosis, nefritis, hepatitis o enteritis,

20 (7) el uso de acuerdo con el apartado (5) anterior, en el que la enfermedad alérgica es rinitis alérgica o dermatitis atópica.

(8) el uso de acuerdo con el apartado (5) anterior, en el que la enfermedad autoinmune es colitis ulcerosa, enfermedad de Crohn, reumatismo, psoriasis, esclerosis múltiple o enfermedad de colágeno.

(9) el uso de acuerdo con el apartado (5) anterior, en el que la enfermedad ocular es conjuntivitis alérgica o conjuntivitis estacional.

25 nH_2O en la formula (I) es, agua de cristalización y agua de adhesión, el agua de cristalización es preferible en forma de nH_2O .

En el compuesto de fórmula (I), cuando se somete a productos farmacéuticos, R es hidrógeno y n es 1.

Breve Descripción de los Dibujos

30 La Figura 1 muestra un espectro de difracción de polvo de rayos X del ácido 2-(4-(3-ciclopentiloxi-4-difluorometoxifenil)-4-cianopiperidin-1-il)acético monohidrato (compuesto 1).

La Figura 2 muestra un espectro de difracción de polvo de rayos X del ácido 2-(4-(3-ciclopentiloxi-4-difluorometoxifenil)-4-cianopiperidin-1-il)acético (compuesto comparativo).

La Figura 3 muestra los datos del espectro de IR del compuesto 1.

La Figura 4 muestra los datos del espectro de IR del compuesto comparativo.

La Figura 5 muestra una gráfica de medición de DSC del compuesto 1.

La Figura 6 muestra una gráfica de medición de TG del compuesto 1.

5 La Figura 7 muestra una gráfica de medición de DSC del compuesto comparativo.

La Figura 8 muestra una gráfica de medición de TG del compuesto comparativo.

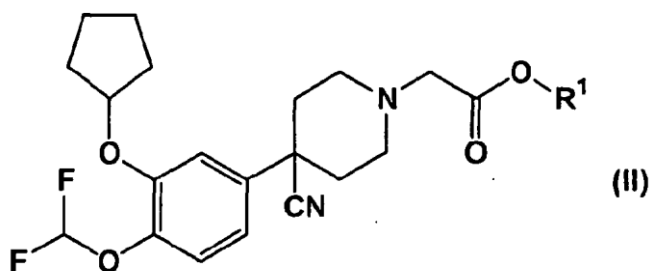
La Figura 9 muestra los datos del análisis estructural del cristal individual del compuesto 1.

La Figura 10 muestra los datos del análisis estructural del cristal individual del compuesto 1.

Métodos para la preparación del compuesto de la presente invención

10 Los compuestos de la presente invención de fórmula (I) y (II) pueden prepararse de acuerdo con los siguientes métodos o los métodos descritos en los ejemplos.

El compuesto de la presente invención de fórmula (I) puede prepararse sometiéndole a una reacción de desprotección de los grupos protectores del carboxi del compuesto de fórmula (II)



15 (en la que R¹ es un grupo protector de carboxi).

Los grupos protectores para carboxi incluyen, por ejemplo, metilo, etilo, *t*-butilo, bencilo, etc.

Los grupos protectores para carboxi no se limitan a los enumerados anteriormente, pero pueden usarse también otros grupos en su lugar, si se eliminan fácilmente y selectivamente. Por ejemplo, pueden usarse los grupos descritos en T. W. Greene, *Protective Groups in Organic Synthesis* 3^a edición, Wiley, Nueva York, 1999.

20 Se conoce la reacción de desprotección de los grupos protectores de un carboxi y los ejemplos incluyen

(1) una reacción de desprotección en condiciones alcalinas,

(2) una reacción de desprotección en condiciones ácidas,

(3) una reacción de desprotección por hidratación, etc.

Estos métodos se describen específicamente a continuación.

25 (1) La reacción de desprotección se realiza en condiciones alcalinas, por ejemplo, en un disolvente orgánico (por ejemplo, metanol, tetrahidrofurano, dioxano, dimetilformamida, etc.) usando un hidróxido de metal alcalino (por ejemplo, hidróxido sódico, hidróxido potásico, hidróxido de litio, etc.), un hidróxido de metales alcalinotérreos (por ejemplo, hidróxido de bario, hidróxido de calcio, etc.) o un carbonato (por ejemplo, carbonato sódico, carbonato potásico, etc.), una amina orgánica (por ejemplo, trietilamina, diisopropilamina, piperazina, etc.) o una sal de amonio cuaternario (por ejemplo, fluoruro de tetrabutilamonio, etc.) o una solución acuosa del mismo o una mezcla de la misma a una temperatura entre 0 y 40°C.

30 (2) La reacción de desprotección en condiciones ácidas se realiza, por ejemplo, en un disolvente orgánico (por ejemplo, cloruro de metileno, cloroformo, dioxano, acetato de etilo, anisol, etc.) usando un ácido orgánico (por ejemplo, ácido acético, ácido trifluoroacético, ácido metanosulfónico, etc.), un ácido inorgánico (por ejemplo, ácido clorhídrico, ácido sulfúrico, etc.) o una mezcla de los mismos (por ejemplo, bromuro de hidrógeno/ácido acético, etc.) a una temperatura entre 0 y 100°C.

35 (3) La reacción de desprotección de la hidratación se realiza, por ejemplo, en un disolvente (por ejemplo,

5 éteres (tetrahidrofurano, dioxano, dimetoxietano, éter dietílico, etc.), alcoholes (metanol, etanol, etc.), bencenos (benceno, tolueno, etc.), cetonas (acetona, metil etil cetona, etc.), nitrilos (acetonitrilo, etc.), amidas (dimetilformamida etc.), agua, acetato de etilo, ácido acético o una mezcla de dos o más seleccionados entre los anteriores en presencia de un catalizador (paladio-carbono, negro de paladio, hidróxido de paladio, óxido de platino, níquel Raney, etc.) en una atmósfera de presión normal o elevada de hidrógeno o en presencia de formiato de amonio a una temperatura entre 0 y 200°C.

Como se apreciará fácilmente por los expertos en la materia, los compuestos de la presente invención pueden prepararse fácilmente mediante estas reacciones.

10 También, el compuesto de fórmula (I) puede prepararse sometiéndole opcionalmente a una reacción de conversión en una sal, recristalización o secado después de las reacciones de desprotección.

Se conocen la conversión en una sal, la recristalización y el secado, por ejemplo, pueden realizarse de acuerdo con un método de "The fourth series of experimental chemistry N° 1, Basic operation N° 1 (edición de The Chemical Society of Japan)".

15 Los disolventes que se usan en la recristalización son, por ejemplo, agua y/o disolventes de alcohol que comprenden opcionalmente uno o más disolventes.

Los disolventes de alcohol incluyen los disolventes que son alcanos que poseen hidroxilo en su estructura, por ejemplo, metanol, etanol, propanol, isopropanol, butanol, etc.

20 Los disolventes orgánicos incluyen cualquier disolvente que se usa en la recristalización, por ejemplo; disolventes de cadena de éter, disolventes de anillo de éter, disolventes de amida, disolventes de amida fosforosa, disolventes que contienen azufre, disolventes de nitrilo, disolventes de éster, disolventes de cetona, disolventes de carbonato, disolventes de ácido carboxílico, disolventes de cadena de alcano, disolventes de anillo de alcano, disolventes carbocíclicos aromáticos, disolventes que contienen nitrógeno cíclico.

25 Los disolventes de cadena de éter incluyen disolventes que poseen enlace de éter en su estructura, y toma estructura de cadena. Los sustituyentes en el carbono que constituye un enlace de éter, pueden ser de cadena o de anillo, por ejemplo, 1,2-dimetoxietano, ciclopentil metil éter, éter dietílico, éter isopropílico y metil-*t*-butil éter, etc.

Los disolventes de anillo de éter incluyen disolventes que poseen enlace de éter en su estructura, por ejemplo, tetrahidrofurano, 1,4-dioxano, etc.

Los disolventes de amida incluyen disolventes que poseen enlace de amida en su estructura, por ejemplo, N,N-dimetilacetamida, N,N-dimetilformamida, etc.

30 Los disolventes de amida fosforosa incluyen disolventes que poseen la estructura de amida fosforosa en su estructura, por ejemplo, triamida hexametilfosforosa, etc.

Los disolventes que contienen azufre incluyen disolventes que poseen un átomo de azufre en su estructura, por ejemplo, dimetilsulfóxido, tetrametilsulfóxido, etc.

35 Los disolventes de nitrilo incluyen disolventes que poseen un radical nitrilo en su estructura, por ejemplo, acetonitrilo etc.

Los disolventes de éster incluyen disolventes que poseen un enlace de éster en su estructura, acetato de etilo, etc.

Los disolventes de cetona incluyen disolventes que poseen un radical de cetona en su estructura, por ejemplo, acetona, metil-cetona, etc.

40 Los disolventes de carbonato incluyen disolventes que poseen un radical carboxi en su estructura, por ejemplo, ácido acético.

Los disolventes de cadena de alcano incluyen disolventes cuya estructura es una cadena de alcano, por ejemplo, pentano, *n*-hexano, heptano, etc.

45 Los disolventes de anillo de alcano incluyen disolventes cuya estructura es un anillo de alcano, por ejemplo, ciclohexano etc.

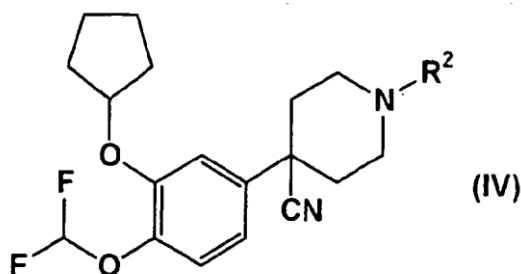
Los disolventes carbocíclicos aromáticos incluyen disolventes de carbociclos aromáticos, por ejemplo, benceno, tolueno, xileno, etc.

50 Los disolventes que contienen nitrógeno cíclico incluyen disolventes que poseen uno o más átomos de nitrógeno y toman estructura de anillo, por ejemplo, piridina, piperidina, 1,3-dimetil-2-imidazolidinona, 1-metil-2-pirrolidona, etc.

La operación de secado incluye, por ejemplo, secado natural, secado por aire, secado forzado (usando un agente de secado, secado a presión reducida, etc.).

El compuesto de fórmula (II) puede prepararse de acuerdo con los esquemas de reacción 1 y 2 o los ejemplos descritos en lo sucesivo en este documento.

- 5 El compuesto de fórmula (III) es novedoso y puede prepararse sometiendo a reacción de desprotección el compuesto de fórmula (IV)



(en la que R^2 es un grupo protector de amino).

- 10 Los grupos protectores para amino incluyen, por ejemplo, bencilo, 4-metoxibencilo, benciloxicarbonilo, *t*-butoxicarbonilo, trifluoroacetilo, 9-fluorenilmetoxicarbonilo, etc.

Los grupos protectores para amino no se limitan a los que se han indicado anteriormente, pero también pueden usarse otros grupos en su lugar, si se eliminan fácilmente y selectivamente. Por ejemplo, pueden usarse los grupos descritos en T. W. Greene, *Protective Groups in Organic Síntesis* 3ª edición, Wiley, Nueva York, 1999.

Se conocen reacciones de desprotección de grupos protectores de amino, por ejemplo,

- 15 (1) una reacción de desprotección en condiciones alcalinas,
 (2) una reacción de desprotección en condiciones ácidas,
 (3) una reacción de desprotección por hidratación, etc.

Para describir estos métodos concretamente,

- 20 (1) Una reacción de desprotección en condiciones alcalinas se realiza, por ejemplo, en un disolvente orgánico (metanol, etanol, tetrahidrofurano, dioxano, dimetilformamida, etc.) usando un hidróxido de metales alcalinos (hidróxido sódico, hidróxido potásico, hidróxido de litio, etc.), hidróxido de metales alcalinotérreos (hidróxido de bario, hidróxido de calcio, etc.) o un carbonato (carbonato sódico, carbonato potásico, etc.), una amina orgánica (triethylamina, diisopropiletilamina, piperazina, piperidina, morfolina, etc.) o una sal de amonio cuaternario (fluoruro de tetrabutyl amonio, etc.) o una solución del mismo o una mezcla del mismo a una temperatura entre 0 y 40°C.

- 25 (2) Una reacción de desprotección en condiciones ácidas se realiza, por ejemplo, en o sin un disolvente orgánico (cloruro de metileno, cloroformo, dioxano, acetato de etilo, anisol, etc.), usando un ácido orgánico (ácido acético, ácido trifluoroacético, ácido metanosulfónico, etc.) o un ácido inorgánico (ácido clorhídrico, ácido sulfúrico, etc.) o una mezcla del mismo (ácido bromhídrico/ácido acético, etc.) a una temperatura entre 0 y 100°C.

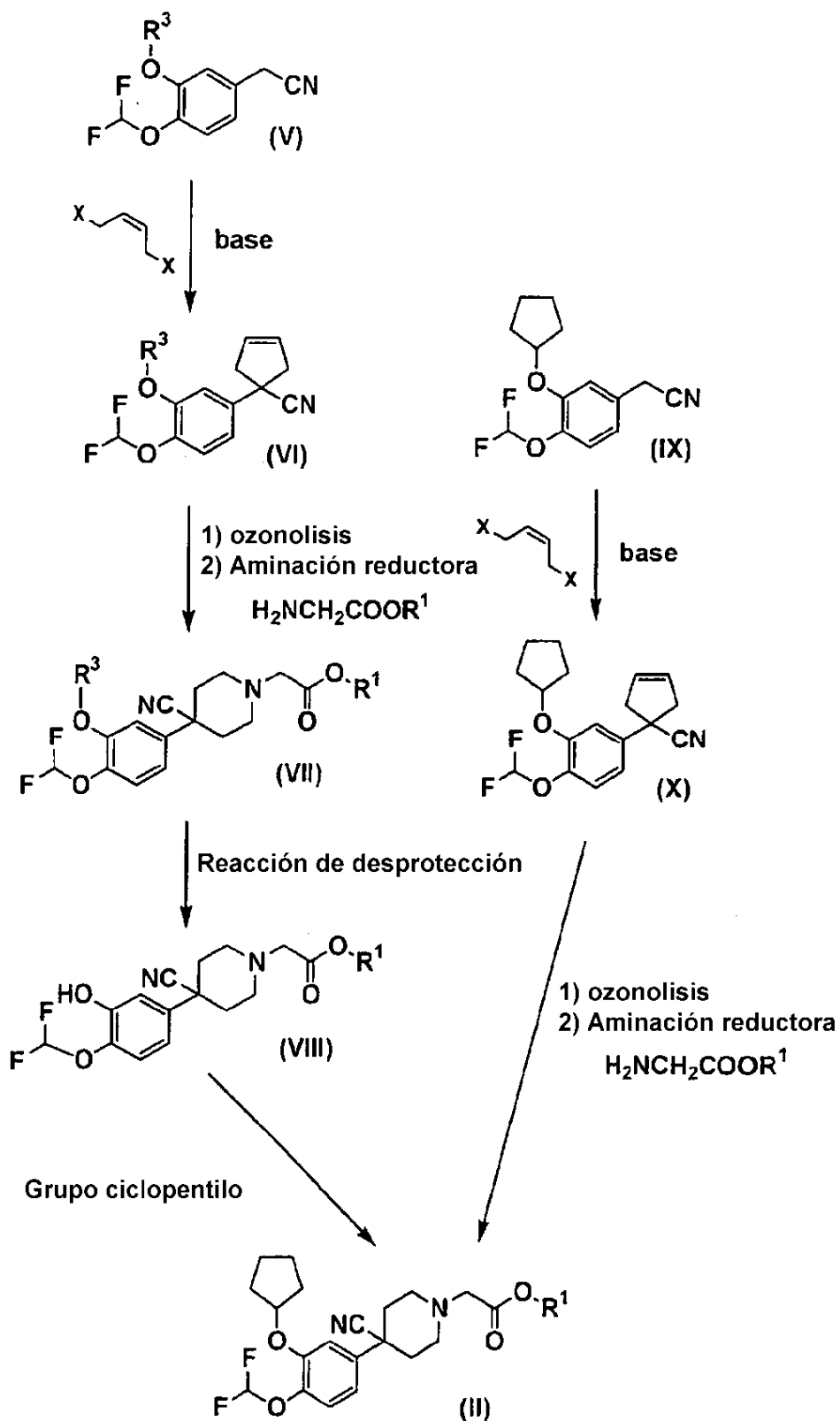
- 30 (3) Una reacción de desprotección por hidratación se realiza, por ejemplo, en un disolvente (éteres (tetrahidrofurano, dioxano, dimetoxietano, éter dietílico, etc.), alcoholes (metanol, etanol, etc.), bencenos (benceno, tolueno, etc.), cetonas (acetona, metil etil cetona, etc.), nitrilos (acetonitrilo etc.), amidas (dimetilformamida etc.), agua, acetato de etilo, ácido acético o una mezcla de más de dos de los anteriores etc.) en presencia de un catalizador (paladio-carbono, negro de paladio, hidróxido de paladio, óxido de platino, níquel Raney, etc.) en una atmósfera de hidrógeno a presión normal o eliminada, o en presencia de formiato amónico a una temperatura entre 0 y 200°C.

- 35 Como se apreciará fácilmente por los expertos en la materia, los compuestos de la presente invención pueden prepararse fácilmente mediante estas reacciones de desprotección.

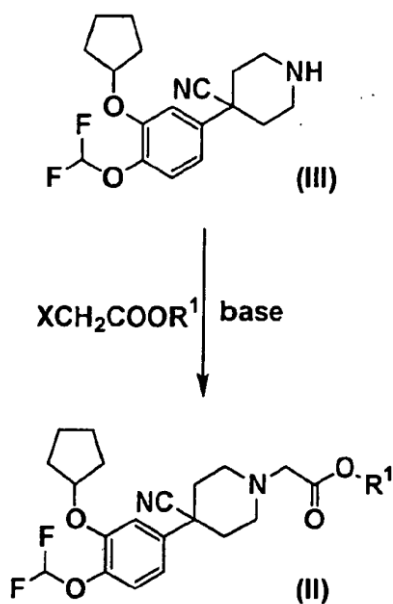
El compuesto de fórmula (IV) puede prepararse mediante el método descrito en el siguiente esquema de reacción 3 o en los ejemplos.

En los esquemas de reacción, R^3 es un grupo protector de fenol, X es un grupo saliente (cloro, bromo, yodo, tosilo, mesilo, etc.) y los demás símbolos tienen los mismos significados que anteriormente en este documento.

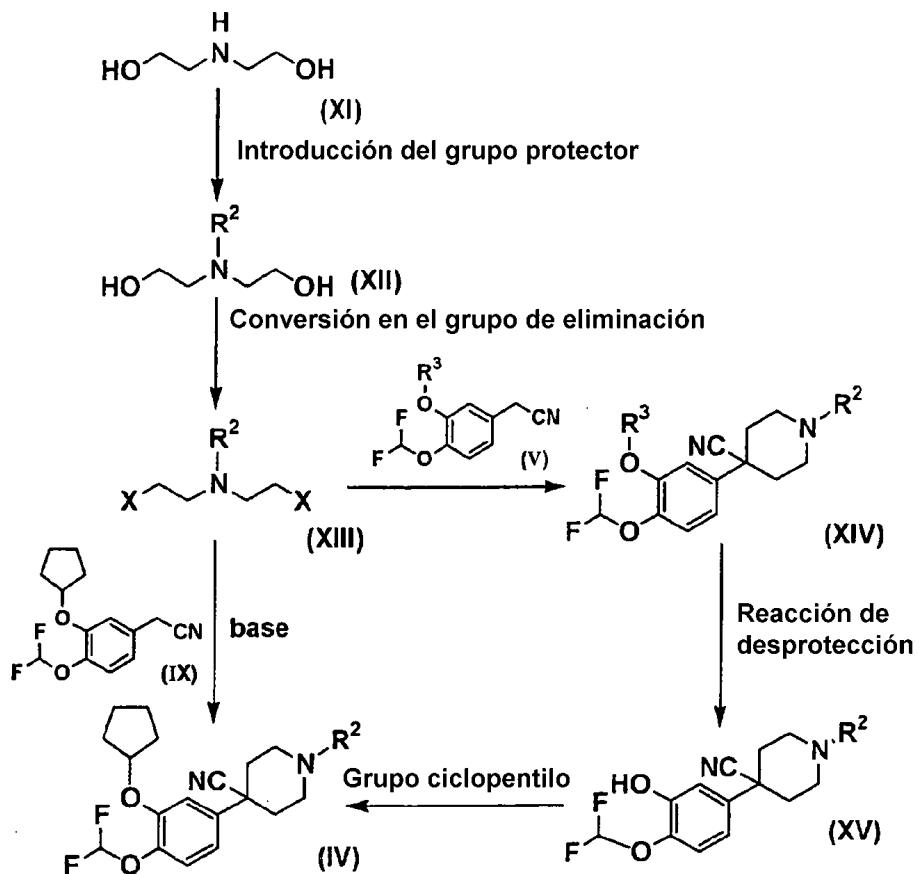
Esquema de Reacción 1



Esquema de Reacción 2



Esquema de reacción 3



5 En cada reacción de la presente invención, los productos de reacción pueden purificarse mediante técnicas convencionales, por ejemplo, destilación en presión normal o reducida, cromatografía líquida de alto rendimiento, cromatografía de capa fina o cromatografía en columna usando gel de sílice o silicato de magnesio. La purificación

puede realizarse después de cada reacción o después de una serie de reacciones.

Sal:

El compuesto de la presente invención de fórmula (III) puede convertirse a una sal de adición de ácidos mediante un método convencional.

5 Las sales de adición de ácidos del compuesto de fórmula (III) incluyen, por ejemplo, sales de ácido inorgánico tales como clorhidrato, bromhidrato, yodhidrato, sulfato, fosfato y nitrato; y sales de ácidos orgánicos tales como acetato, lactato, tartarato, benzoato, citrato, sulfonato de metano, sulfonato de etano, sulfonato de benceno, sulfonato de tolueno, isetionato, glucuronato y gluconato.

10 El compuesto de la presente invención de fórmula (I), especialmente monohidrato (compuesto 1 descrito en lo sucesivo en este documento) se emplea para preparar una formulación estable, particularmente una formulación sólida (por ejemplo, comprimidos, cápsulas, etc.). Es decir, el anhidrato (compuesto de comparación descrito en lo sucesivo en este documento) puede convertirse en una mezcla de anhidrato y monohidrato absorbiendo vapores atmosféricos durante la preparación de la formulación sólida o su almacenamiento, mientras que el compuesto de la presente invención no provoca dicho cambio morfológico; por consiguiente, el compuesto de la presente invención es muy útil.

Ensayo de comparación:

20 Se confirmó por los siguientes exámenes de comparación (datos de difracción de rayos X en polvo, datos de IR (infrarrojos), datos de DSC (calorimetría diferencial de barrido), datos de TG (termogravimetría), datos de análisis elemental, datos de análisis estructurales de monocristales por rayos X) que los dos compuestos son totalmente diferentes; es decir ácido 2-(4-(3-ciclopentiloxi-4-difluorometoxifenil)-4-cianopiperidin-1-il)acético monohidrato (compuesto 1; este compuesto se preparó por el método del ejemplo 2 descrito más adelante en este documento) entre el compuesto de la presente invención de fórmula (I) y ácido 2-(4-(3-ciclopentiloxi-4-difluorometoxifenil)-4-cianopiperidin-1-il)acético (abreviado como compuesto de comparación) del ejemplo de comparación 1 como se describe más adelante en este documento, de acuerdo con el ejemplo 2(9) de la solicitud de patente mundial N° PCT/JP00/06861 (es decir el documento WO02/14280), que se describe en la solicitud de patente mundial anterior.

1) Datos de difracción de rayos X en polvo

30 Los gráficos de espectro de difracción de rayos X en polvo se muestran en las Figuras 1 y Figura 2 que se proporcionan mediante rayos X característicos de Cu K α del compuesto 1 y el compuesto comparativo. En el espectro de difracción de rayos X en polvo, su intervalo de cuadrícula e intensidad relativa se muestran en la tabla 1.

Condiciones para la medición:

Aparato:	Rigaku corporation, aparato de difracción de rayos X en polvo RINT-1400
Diana:	Cu
Filtro:	no usado
Tensión:	40 kV
Corriente de energía	20 mA
Velocidad de Barrido:	2,07 min

Tabla 1: Intensidad relativa de la difracción de rayos X en polvo

Compuesto 1 (Figura 1)		El compuesto comparativo (Figura 2)	
Intervalo de cuadrícula (Å)	Intensidad Relativa	Intervalo de cuadrícula (Å)	Intensidad Relativa
9,00	56	9,05	98
6,29	19	7,10	9
5,70	39	6,00	5
5,15	30	5,72	7
5,04	81	5,45	64
4,87	8	4,81	8
4,67	78	4,51	100
4,49	21	4,13	19
4,23	46	4,03	31
4,15	100	3,68	16
3,89	23	3,53	21
3,83	20	3,08	11
3,59	75	3,04	7
3,51	43	3,00	9
3,35	14	2,88	6
2,98	21	2,71	7
2,94	12		
2,85	32		
2,77	9		

Las Figuras 1 y 2 (tabla 1) ilustran que estos dos compuestos se distinguen porque tienen distintas estructuras cristalinas.

2) datos de IR

5 Las Figuras 3 y 4 muestran los datos de los espectros de IR del compuesto 1 y el compuesto comparativo.

Condiciones para la medición:

Aparato: fotómetro de dispersión de infrarrojos FT/IR-660Plus de JASCO Corporation. Rendimiento de Disolución: 4 cm⁻¹

Número de veces de barrido: 64

10 Al comparar la Figura 3 con la Figura 4, puesto que los máximos de absorción entre 1450 y 1200 cm⁻¹ y entre 900 y 600 cm⁻¹ son particularmente diferentes, estos dos compuestos son aparentemente diferentes.

3) Datos de DSC y datos de TG

Las Figuras 5, 6, 7 y 8 muestran gráficos de medición de DSC y TG del compuesto 1 y el compuesto comparativo.

Condiciones para la medición:

DSC

Aparato:	Calorímetro de barrido diferencial DSC 6200 de Seiko Instruments
Muestra:	Aproximadamente 4,8 mg
Celda de muestra:	Celda abierta de aluminio
Flujo de gas argón:	20 ml/min
Velocidad de calentamiento:	10°C/min.

TG

Aparato:	Analizador termogravimétrico TGA-50 Shimadzu
Muestra:	Aproximadamente 4,8 mg
Celda de muestra:	Celda abierta de aluminio
Flujo de gas nitrógeno:	20 ml/min
Velocidad de calentamiento:	10°C/min.

En los datos de DSC y datos de TG, son aparentemente diferentes.

- 5 En el compuesto 1, los datos de DSC (Figura 5) mostraron un máximo endotérmico amplio entre 75 y 120°C y un máximo endotérmico a 174°C. Los datos de TG (Figura 6) mostraron una reducción en el peso del 4,2% (correspondiente a una molécula de agua) en el intervalo anterior y no se reconoció reducción en peso hasta la temperatura en la que cesó la última endoterma.

Por el contrario, en el compuesto comparativo, los datos de DSC (Figura 7) mostraron un máximo endotérmico único a 174°C y no se reconoció reducción en peso hasta que se detuvo la endoterma.

- 10 Puesto que los datos de difracción de rayos X en polvo de los dos compuestos (Figuras 1 y 2) son diferentes, es concebible que el máximo entre 75°C y 120°C es una endoterma por evaporación de agua y transición cristalina y se considera que el máximo endotérmico a 174°C resulta de la fusión.

4) Datos de análisis elemental

Los datos de análisis elemental en el compuesto 1 y el compuesto comparativo se muestran a continuación.

- 15 Condiciones para la medición:

Aparato:	Analizador elemental de CHNS/O PE2400 serie II de Parkin Elmer
Muestra:	1,661 mg (el compuesto de la presente invención de fórmula (I)) 1,606 mg (el compuesto comparativo)
Temperatura de combustión:	975°C
Temperatura de Reducción:	500°C
Temperatura del horno detector:	82,5°C
Gas transportador:	gas helio de alta pureza, gas oxígeno de alta pureza (99,999%)
Patrón:	acetanilida

Compuesto 1 ($C_{20}H_{24}F_2N_2O_4 \cdot 1H_2O$)

Calculado: C, 58,24%; H, 6,35%; N, 6,79%.

Hallado: C, 58,09%; H, 6,20%; N, 6,73%.

Compuesto comparativo: ($C_{20}H_{24}F_2N_2O_4$)

Calculado: C, 60,91%; H, 6,13%; N, 7,10%.

Hallado: C, 60,90%; H, 5,90%; N, 7,09%.

A partir de estos datos, se ha descubierto que el compuesto 1 es monohidrato y el compuesto comparativo es anhidrato.

5) Datos de análisis estructural de rayos X de cristal sencillo.

5 La Figura 9 muestra los datos del análisis estructural de rayos X sencillo del compuesto 1.

Condiciones para la medición:

Aparato: Analizador estructural de cristal sencillo SMART6000 CCD de Bruker

Temperatura en la medición: 100K

Diana: Mo ($\lambda = 0,71073\text{\AA}$)

R=0,1390

Los datos de los cristales son los siguientes.

Multiplicador de retícula: $a=11,9387(13)\text{\AA}$, $b=35,127(4)\text{\AA}$, $c=14,8284(16)\text{\AA}$, $\beta=141,418(3)^\circ$, $V=3878,1(7)\text{\AA}^3$

Grupo espacial: $P2_1/n$ $Z=8$

A partir de las Figuras 9 y 10 resulta evidente que el compuesto 1 es monohidrato.

10 Actividad Farmacológica:

La actividad inhibidora de PDE4 de los compuestos de la presente invención de fórmula (I) se confirmó por los siguientes ensayos.

Ensayo enzimático *in vitro*

Métodos experimentales:

15 Se cultivaron células U937 (derivadas de monocitos humanos) en medio PRMI 1640 que contiene suero bovino fetal al 10%. Las células U937 se recogieron y homogeneizaron en tampón Tris-HCl 50 mM [pH 7,5, que contenía PMSF (1 mM), leupeptina (1 $\mu\text{g/ml}$) y pepstatina A (1 $\mu\text{g/ml}$)]. Después de la centrifugación (a 15.000 rpm durante 10 minutos), el sobrenadante se recuperó y se filtró a través de un filtro de 0,45 μm . La muestra se aplicó a una columna MonoQ (fabricada por Pharmacia, resina de intercambio aniónico fuerte) y se eluyó mediante un gradiente de densidad de NaCl de 0 a 0,8 M. Las fracciones de las que desapareció la actividad de PDE por rolipram

20 10 μM (un inhibidor selectivo de PDE4 se recuperaron y se usaron como la solución de enzima para la medición de actividad inhibidora de PDE4.

La actividad enzimática se midió mediante el siguiente método. 70 μl de una solución de enzima diluida (en tampón fosfato (pH 7,4) que contenía albúmina de suero bovino 0,1 mg/kg), 10 μl de una solución de compuesto 1 (DMSO al 10%) y 10 μl de $^3\text{H-AMPc}$ (20.000 cpm, 10 μM) [en un tampón de imidazol (100 mM, pH 7,5) que contenía MgSO_4 (100 mM) y albúmina de suero bovino (1 mg/ml)] se mezclaron y se incubaron a temperatura ambiente durante 30 minutos. La reacción se detuvo mediante el tratamiento de la solución de reacción durante 2,5 minutos en un horno microondas. Después de la centrifugación (a 2.000 rpm durante 1 minuto), se añadieron 10 μl de veneno de serpiente (1 mg/ml, fabricado por Sigma, nombre comercial V7000) y se incubaron durante 30 minutos a

25 temperatura ambiente. A una columna de alúmina (100 μl), se aplicaron 50 μl del sobrenadante, se eluyeron con 80 μl de ácido clorhídrico 0,005 N y se midió la radiactividad del eluato.

30

La relación de la actividad inhibidora de PDE4 del compuesto de la presente invención de fórmula (I) se calculó mediante la siguiente ecuación:

Relación inhibidora de la actividad de PDE4 (%)

$$= (1 - \text{radiactividad en presencia del compuesto de la presente invención de fórmula (I)} / \text{radiactividad en ausencia del compuesto de la presente invención de fórmula (I)}) \times 100$$

CI₅₀ se calculó como una concentración de compuesto 1 del 50% de la inhibición de la actividad de PDE4.

Como resultado, el valor de CI₅₀ del compuesto 1 fue de 42 nmol/l.

Efecto inhibidor de la producción de TNF-α:

Una muestra de sangre heparinizada recogida de una persona sana se distribuyó a 180 μl/pocillo en una placa de 96 pocillos. Una solución de compuesto 1 (concentración final de DMSO: 0,1% o menos) se distribuyó en 10 μl y se permitió que la placa se mantuviera a 37°C durante 30 minutos en un incubador con CO₂ al 5%. La reacción se inició mediante la adición de 10 μl de una solución de LPS. Después de 6 horas de incubación en un incubador de CO₂ (CO₂ al 5%, humidificado), la placa se agitó y después se centrifugó a 300 x g durante 5 minutos para recuperar 50 μl del sobrenadante (plasma sanguíneo). La cantidad de TNF-α en el sobrenadante se midió usando un kit de ELISA de TNF-α humano (DIACLONE N° de Cat. 850.090.096) de acuerdo con el método adjunto al mismo. Como resultado, el compuesto de 1 mostró una actividad inhibidora dependiente de dosis frente a producción de TNF-α.

Toxicidad:

La toxicidad del compuesto de la presente invención de fórmula (I) es muy baja de modo que se considera que el compuesto es suficientemente seguro para su uso como un compuesto farmacéutico.

Aplicación a compuesto farmacéutico:

Puesto que el compuesto de la presente invención de fórmula (I) tiene actividad inhibidora de PDE4, se considera que es útil en la prevención y/o tratamiento de diversas enfermedades tales como enfermedades inflamatorias (por ejemplo, asma, enfermedades pulmonares obstructivas crónicas, sepsis, sarcoidosis, nefritis, hepatitis, enteritis, etc.), enfermedades diabéticas, enfermedades alérgicas (por ejemplo, rinitis alérgica, dermatitis atópica, etc.), enfermedades autoinmunes (por ejemplo, colitis ulcerosa, enfermedad de Crohn, reumatismo, soriasis, esclerosis múltiple, enfermedad del colágeno, etc.), enfermedades oculares (por ejemplo conjuntivitis alérgica, conjuntivitis de temporada, etc.), osteoporosis, fractura ósea, osteoartritis, obesidad, bulimia, depresión, enfermedad de Parkinson, demencia, lesión de reperusión por isquemia, leucemia, SIDA, choque, enfermedades de respuesta inflamatoria sistémica (SIRS), etc.

El compuesto de la presente invención de fórmula (I) se administra generalmente por vía sistémica o vía tópica y por vía oral o vía parenteral cuando se usa para los objetos anteriores.

El compuesto de fórmula (I) también puede administrarse como un agente conjunto en combinación con otros agentes para

- 1) complementar y/o reforzar el efecto o los efectos preventivos y/o de tratamiento del compuesto,
- 2) mejorar la cinética y la absorción del compuesto y reducción de la dosis y/o
- 3) reducción de efectos secundarios del compuesto.

Un agente conjunto del compuesto de fórmula (I) con otros agentes puede administrarse en forma de agente en compuesto en el que ambos componentes forman compuesto en una preparación única o en forma de preparaciones separadas. Cuando se realiza la administración usando preparaciones separadas, se incluye una administración simultánea y administraciones con diferencias temporales. En el caso de administraciones con diferencias temporales, el compuesto de fórmula (I) puede administrarse primero y después puede administrarse otro fármaco, o el otro fármaco puede administrarse primero y después puede administrarse el compuesto de fórmula (I). Cada uno de los métodos para la administración puede ser el mismo o diferente.

No existen limitaciones particulares con respecto a las enfermedades para las que el agente conjunto anteriormente mencionado consigue el efecto preventivo y/o de tratamiento sino que cualquier enfermedad será aceptable siempre que en ella se complemente y/o refuerce el efecto preventivo y/o de tratamiento del compuesto de fórmula (I).

Por ejemplo, los ejemplos del otro fármaco para complementar y/o reforzar el efecto preventivo y/o de tratamiento del compuesto de fórmula (I) para asma y/o enfermedades pulmonares obstructivas crónicas incluyen, por ejemplo, agentes esteroideos, estimuladores del receptor β₂ adrenérgico, antagonistas del receptor de

leucotrieno, inhibidores de tromboxano sintasa, antagonistas del receptor de tromboxano A₂, inhibidores de la liberación del mediador, antihistaminas, derivados de xantina, agentes anticolinérgicos, inhibidores de citocinas, prostaglandinas, formulaciones de forskolina, inhibidores de elastasa, inhibidores de metaloproteasa, expectorantes, antibióticos, etc.

5 Por ejemplo, los ejemplos del otro fármaco para complementar y/o reforzar el efecto preventivo y/o de tratamiento, del compuesto de fórmula (I) para rinitis alérgica incluyen, por ejemplo, antihistaminas, inhibidores de la liberación del mediador, inhibidores de la tromboxano sintasa, antagonistas del receptor de tromboxano A₂, antagonistas del receptor de leucotrieno, agentes esteroideos, estimuladores del receptor β_2 adrenérgico, derivados de xantina, agentes anticolinérgicos, etc.

10 Por ejemplo, los ejemplos del otro fármaco para complementar y/o reforzar el efecto preventivo y/o de tratamiento del compuesto de fórmula (I) para la osteoporosis y/o fractura ósea incluyen, por ejemplo, bifosfonatos, agentes de vitamina D, complementos de calcio, agentes de estrógeno, agentes de calcitonina, agentes de isoflavona, esteroides anabólicos de proteínas, agentes de vitamina K, prostaglandinas, inhibidores de catepsina K, etc.

15 Por ejemplo, los ejemplos del otro fármaco para complementar y/o reforzar el efecto preventivo y/o de tratamiento del compuesto de fórmula (I) para colitis ulcerosa y/o de enfermedad de Crohn incluyen, por ejemplo, inhibidores de la prostaglandina sintasa, agentes esteroideos, inmunosupresores, antagonistas del receptor de leucotrieno, antagonistas de TNF- α , inhibidores de la molécula de adhesión celular, inhibidores de 5-lipoxigenasa, inhibidores de lastasa, inhibidores de metaloproteasa, etc.

20 Por ejemplo, los ejemplos del otro fármaco para complementar y/o reforzar el efecto preventivo y/o de tratamiento del compuesto de fórmula (I) para reumatismo incluyen, por ejemplo, enfermedades antiinflamatorias no esteroideas, fármacos antirreumáticos modificadores de la enfermedad (fármacos antirreumáticos de acción lenta), agentes esteroideos, inmunosupresores, enzima antiflogística, agentes protectores del cartílago, inhibidores de linfocitos T, inhibidores de TNF- α , inhibidores de la prostaglandina sintasa, inhibidores de IL-6, agonistas de interferón γ , inhibidores de IL-1, prostaglandinas, etc.

Los agentes esteroideos incluyen los siguientes.

30 Por ejemplo, las medicinas externas incluyen, propionato de clobetasol, diacetato de diflorasona, fluocinonida, furoato de monometasona, dipropionato de betametasona, butirato propionato de betametasona, valerato de betametasona, difluprednato, budesonida, valerato de diflucortolona, amcinonida, halcinonida, dexametasona, acetato de hidrocortisona, lactato de hidrocortisona, lactato propionato de hidrocortisona, propionato de deprodon, valerato-acetato de prednisolona, acetona de fluocinolona, dipropionato de beclometasona, triamcinolonacetona, pivalato de flumetasona, dipropionato de alclometasona, butirato de clobetasona, prednisolona, propionato de beclometasona, fludrocortida, etc.

35 Por ejemplo, los agentes internos y/o agentes para inyección incluyen, acetato de cortisona, hidrocortisona, fosfato sódico de hidrocortisona, succinato sódico de hidrocortisona, acetato de fludrocortisona, prednisolona, acetato de prednisolona, succinato sódico de prednisolona, acetato de butilprednisolona, fosfato sódico de prednisolona, acetato de halopredona, metilprednisolona, acetato de metilprednisolona, succinato sódico de prednisolona, triamcinolona, acetato de triamcinolona, acetona de triamcinolona, dexametasona, acetato de dexametasona, fosfato sódico de dexametasona, palmitato de dexametasona, acetato de parametasona, betametasona, etc.

40 Por ejemplo, los agentes inhalantes incluyen beclometasona, propionato de fluticasona, Budesonida, flunisolida, triamcinolona, ST-126P, ciclesonida, palmitato de dexametasona, furoato de mometasona, sulfato sódico de prasterona, deflazacort, prednisolona de metilo, succinato sódico de prednisolona de metilo, etc.

45 Los fármacos no esteroideos antiinflamatorios incluyen, por ejemplo, sasapirina (ácido salitilosalilítico), salicilato sódico, aspirina, dialuminato de aspirina, diflunisal, indometacina, suprofen, ufenamato, dimetilisopropilazuleno, bufexamac, felbinac, diclofenac, tolmetin sódico, clinoril, fenbufeno, nabumetona, maleato de proglumetacina, farnesil de indometacina, acetmetacina, maleato de proglumetacina, amfenac sódico, mofezolac, etodolac, ibuprofeno, ibuprofenpiconol, naproxeno, flurbiprofeno, axetilo de flurbiprofeno, quetoprofeno, fenoprofeno cálcico, ácido tiaprofénico, oxaprocina, pranoprofeno, loxoprofeno sódico, alminoprofeno, zaltoprofeno, ácido mefenámico, mefenamato de aluminio, ácido tolfenámico, floctafenina, cetofenilbutazon, oxifenbutazon, piroxicam, tenoxicam, ampiroxicam, pomada de napageln, epirizol, tiaramida, clorhidrato, clorhidrato de tinoridina, emorfazona, sulpirina, migrenina, saridon, cedes G, amipilo-N, sorbon, preparación fría de pirina, acetoaminofeno, fenacetina, mesilato de dimetotiacina, simetrida, preparación fría no de pirina, etc.

50 Los inmunosupresores incluyen, por ejemplo, Protopic (FK506), metotrexato, ciclosporina, ascomicina, leflunomida, bucilamina, salazosulfapiridina, etc.

Las prostaglandinas (abreviadas como PG en lo sucesivo), incluyen agonista de receptor de PG, antagonista de receptor de PG, etc.

El receptor de PG incluye, receptores de PGE (EP₁, EP₂, EP₃, EP₄), receptor de PGD (DP), receptor de PGF (FP), receptor de PGI (IP), etc.

Los inhibidores de liberación de mediador incluyen, por ejemplo, tranilast, cromoglicato sódico, amlexanox, repirinast, ibudilast, tazanolast, pemilolast potásico, etc.

5 Los agentes antihistamínicos incluyen, por ejemplo, fumarato de quetotifeno, mequitacina, clorhidrato de acelasina, oxatomide, terfenadine, emedastin difumarato, clorhidrato de epinastina, astemizol, ebastina, clorhidrato de cetiricina, bepotastina, fexofenadina, loratadina, desloratadina, clorhidrato de olopatadina, TAK-427, ZCR-2060, NIP-530, furcato de mometasona, mizolastina, BP-294, andolast, auranofina, acrivastina, etc.

10 Los estimuladores del receptor β₂-Adrenérgico incluyen, por ejemplo, bromhidrato de fenoterol, sulfato de salbutamol, sulfato de terbutalina, fumarato de formoterol, xinafoato de salmeterol, sulfato de isoproterenol, sulfato de orciprenalina, sulfato de cloriprenalina, epinefrina, clorhidrato de trimetoquinol, sulfato de hexoprenalina, clorhidrato de procaterol, clorhidrato de tulobuterol, tulobuterol, clorhidrato de pirbuterol, clorhidrato de clembuterol, clorhidrato de mabuterol, clorhidrato de ritodrina, bambuterol, clorhidrato de dopexamina, tartrato de meluadrina, AR-C68397, levosalbutamol, R,R-formoterol, KUR-1246, KUL-7211, AR-C89855, S-1319, etc.

15 Los antagonistas del receptor de leucotrieno incluyen, por ejemplo, hidrato de pranlukast, montelukast, zafirlukast, seratroast, MCC-847, KCA-757, CS-615, YM-158, L-740515, CP-195494, LM-1484, RS-635, A-93178, S-36496, BIIL-284, ONO-4057, etc.

Los inhibidores de tromboxano sintasa incluyen, por ejemplo, clorhidrato de ozagrel, imitroast sódico, etc.

20 Los antagonistas del receptor de tromboxano A₂ incluyen, por ejemplo, seratroast, ramatroban, domitroban cálcico hidratado, KT-2-962, etc.

Los derivados de xantina incluyen, por ejemplo, aminofilina, teofilina, doxofilina, dipamfilina, diprofilina, etc.

Los agentes anticolinérgicos incluyen, por ejemplo, bromuro de ipratropio, bromuro de oxitropio, bromuro de flutropio, bromuro de cimetropro, temiverin, bromuro de tiotropio, revatropro (UK-112166), etc.

Los inhibidores de citocinas incluyen, por ejemplo, tosillato de supralast (nombre del producto IPD), etc.

25 Otros inhibidores de fosfodiesterasa incluyen, por ejemplo, inhibidores de PDE4, es decir rolipram, cilomilast (Nombre del Producto: Alifro), Bay19-8004, NIK-616, cilomilast (BY-217), cipamfilina (BRL-61063), atizolam (CP-80633), SCH-351591, YM-976, V-11294A, PD-168787, D-4396, IC-485, etc.

30 Los inhibidores de prostaglandina sintasa incluyen, por ejemplo, salazosulfapiridina, mesalacina, osalacina, ácido 4-aminosalicílico, JTE-522, auranofina, carprofeno, difenpiramida, flunoxaprofeno, flurbiprofeno, indometacina, quetoprofeno, lornoxicam, loxoprofeno, meloxicam, oxaprocina, persarmida, piroxeno, piroxicam, complejo piroxicam beta-ciclodextrina, cinamato de piroxicam, zaltoprofeno, pranoprofeno, etc.

Los expectorantes incluyen, por ejemplo, amoniaco foeniculado, bicarbonato sódico, clorhidrato de bromexina, carbocisteína, clorhidrato de ambroxol, formulación de liberación prolongada de clorhidrato de ambroxol, clorhidrato de metilcisteína, acetilcisteína, clorhidrato de L-etilcisteína, tiloxapol, etc.

35 Los bifosfonatos incluyen, por ejemplo, alendronato sódico, clodronato disódico, pamidronato sódico, etidronato disódico, ibandronato, incadronato disódico, minodronato, orpadronato, risedronato sódico, tiludronato, zoledronato, etc. Los agentes de calcitonina incluyen, por ejemplo, calcitonina, elcatonina, etc. Las enzimas antiflogísticas incluyen, por ejemplo, cloruro de lisocima, bromelaína, pronasa, serrapeptasa, formulación conjunta de estreptocinasa y estreptodornasa, etc.

40 Los fármacos antirreumáticos modificadores de enfermedad (fármacos antirreumáticos de acción lenta) incluyen por ejemplo, aurotioglucosa, aurotiomalato sódico, auranofina, actarit, agente de D-penisilamina, lobenzarita disódica, bucilamina, hidroxicloquina, salazosulfapiridina, etc.

Los agentes protectores del cartílago incluyen, por ejemplo, hialuronato sódico, etc.

No existe limitación para la relación en peso del compuesto de fórmula (I) con otro agente.

45 Con respecto a otros agentes, dos o más miembros de cualquier agente pueden administrarse en combinación.

Tales otros agentes que complementan y/o refuerzan el efecto preventivo y/o de tratamiento del compuesto de fórmula (I) no incluyen solamente los que se encuentran en la base del mecanismo anteriormente mencionado sino también los que se descubrirán en el futuro.

50 El compuesto de la presente invención de fórmula (I), una combinación del compuesto de la presente

invención de fórmula (I) y otro fármaco generalmente se administra por vía sistémica o vía tópica y por vía oral o vía parenteral cuando se usa para los objetos anteriores.

5 Las dosificaciones se determinan dependiendo de la edad, peso corporal, síntoma, efecto terapéutico, vía de administración, duración del tratamiento y similares. Generalmente, se administra por vía oral de 1 mg a 1000 mg por adulto de una vez a varias veces por día o se administra por vía parenteral de 1 mg a 100 mg por adulto (preferiblemente por administración intravenosa) de una vez a varias veces al día o se administra de forma continua en vena durante de 1 a 24 horas por día.

Puesto que la dosis cambia dependiendo de diversas condiciones como se ha descrito anteriormente, existen casos en los que pueden usarse dosis mayores o menores que los intervalos anteriores.

10 El compuesto de la presente invención de fórmula (I) y agente conjunto del compuesto de la presente invención de fórmula (I) y otro agente o agentes pueden administrarse en forma de composiciones sólidas, composiciones líquidas y otras composiciones para administración oral e inyecciones, linimento, supositorios, colirios, inhalantes y similares para administración parenteral.

15 Las composiciones sólidas para administración oral incluyen comprimidos, píldoras, cápsulas, polvos dispersables, gránulos y similares.

Las cápsulas incluyen cápsulas duras y cápsulas blandas.

20 En tales composiciones sólidas, uno o más compuestos activos se mezclan con al menos un diluyente inerte tal como lactosa, manitol, glucosa, hidroxipropil celulosa, celulosa microcristalina, almidón, polivinil pirrolidona o aluminato de metasilicato magnésico. La composición también puede contener sustancias adicionales distintas del diluyente inerte, por ejemplo, lubricantes tales como estearato de magnesio, agentes disgregantes tales como glicolato cálcico de celulosa, agentes estabilizantes tales como lactosa y agentes adyuvantes para la disolución tales como ácido glutámico y ácido aspártico de acuerdo con los métodos habituales. Si es necesario, los comprimidos o píldoras pueden recubrirse con película de agentes de recubrimiento gástrico o entérico tales como azúcar, gelatina, hidroxipropil celulosa y ftalato de hidroxipropil celulosa o recubrirse con dos o más películas. Además, se incluyen 25 cápsulas de materiales absorbibles tales como gelatina.

30 Las composiciones líquidas para administración oral incluyen emulsiones, soluciones, jarabes, elixires y similares farmacéuticamente aceptables. En tales composiciones líquidas, uno o más compuestos activos están contenidos en un diluyente inerte usado habitualmente (por ejemplo, agua purificada, etanol). Además, tales composiciones pueden contener también material auxiliar tal como agentes humectantes o agentes de suspensión, agentes edulcorantes, agentes saporíferos, y agentes conservantes.

35 Otras composiciones para administración oral incluyen pulverizaciones que contienen uno o más compuestos activos que se preparan por métodos conocidos. Tales composiciones pueden contener agentes estabilizantes tales como sulfato de hidrógeno sódico, agentes tamponantes para proporcionar isotonicidad, soluciones isotónicas tales como cloruro sódico, citrato sódico o ácido cítrico, además de diluyentes inertes. Los procesos para preparar pulverizaciones se describen en las Patentes de Estados Unidos 2.868.691 y 3.095.355.

40 Las inyecciones para administración parenteral de la presente invención incluyen soluciones, suspensiones y emulsiones acuosas y no acuosas estériles. Las soluciones y suspensiones acuosas incluyen agua destilada para inyección y solución salina fisiológica. Las soluciones y suspensiones no acuosas incluyen propilenglicol, polietilenglicol, aceite vegetal tal como aceite de oliva, alcoholes tales como etanol, POLISORBATO80 (marca comercial registrada) y similares. Las soluciones, suspensiones y emulsiones acuosas y no acuosas estériles pueden usarse como una mezcla. Tales composiciones pueden contener además agentes conservantes, agentes humectantes, agentes emulsionantes, agentes de dispersión, agentes estabilizantes (por ejemplo lactosa), agentes adyuvantes tales como agentes adyuvantes solubilizantes (por ejemplo, ácido glutámico, ácido aspártico). Estas pueden esterilizarse por filtración a través de un filtro de retención de bacterias, incorporación de un agente 45 esterilizante o irradiación. Por ejemplo, también pueden fabricarse en forma de composiciones sólidas estériles que pueden disolverse en agua estéril u otro diluyente estéril para inyección antes del uso del producto liofilizado.

La forma de dosificación de gotas para ojos para administración parenteral incluyen colirios, colirios de suspensión, colirios de emulsión, colirios disueltos cuando se usan y pomadas oculares.

50 Estas gotas para ojos se fabrican de acuerdo con métodos conocidos. Por ejemplo, las gotas para ojos pueden prepararse, si es necesario, mediante la selección apropiada de agentes isotonzantes (por ejemplo, cloruro sódico, glicerina concentrada, etc.), agentes tamponantes (por ejemplo, fosfato sódico, acetato sódico, etc.), tensioactivos (por ejemplo, POLISORBATO80 (nombre del producto), estearato de polioxilo 40, aceite de ricino hidrogenado de polioxietileno, etc.), agentes estabilizantes (citrato sódico, edetato sódico, etc.), agentes conservantes (por ejemplo, cloruro de benzalconio, parabeno, etc.) y similares. Se esterilizan en la etapa final o se 55 preparan mediante manipulación aseptica.

Los inhalantes para administración parenteral incluyen aerosoles, polvos para inhalación y líquidos para

inhalación, y el líquido para inhalación puede estar en forma que se disuelve o suspende en agua o un medio apropiado cuando se usa.

Estas inhalaciones pueden producirse de acuerdo con métodos conocidos.

5 Por ejemplo, los líquidos para inhalación puede prepararse, si es necesario, mediante la selección apropiada de agentes conservantes (por ejemplo, cloruro de benzalconio, parabeno, etc.), agentes colorantes, agentes tamponantes, (por ejemplo, fosfato sódico, acetato sódico, etc.), agentes isotonzantes (por ejemplo, cloruro sódico, glicerina concentrada, etc.), espesantes (por ejemplo, polímero de carboxivinilo, etc.), factores de absorción y similares.

10 Los polvos para inhalación pueden prepararse, si es necesario, mediante la selección apropiada de lubricantes (por ejemplo, ácido esteárico, sales del mismo, etc.), agentes aglutinantes (por ejemplo almidón, dextrina, etc.), excipientes (por ejemplo, lactosa, celulosa, etc.), agentes colorantes, agentes conservantes (por ejemplo, cloruro de benzalconio, parabeno, etc.), factores de absorción y similares.

15 Cuando se administran los líquidos para inhalación, se usa habitualmente un pulverizador (por ejemplo, atomizador, nebulizador). Cuando se usan los polvos para inhalación, se usa habitualmente un aparato de administración de inhalación para agentes en polvo.

Otras composiciones para administración parenteral incluyen líquidos para uso externo, linimentos endémicos, pomadas, supositorios para administración intrarrectal, pesarios para administración intravaginal y similares que contienen uno o más compuestos activos que pueden prepararse por métodos conocidos.

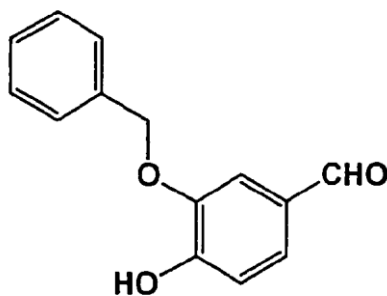
Mejor Modo de Llevar a Cabo la Invención

20 Los siguientes ejemplos de referencia y ejemplos ilustran la presente invención, pero la presente invención no se limita a ellos.

Los disolventes en los paréntesis muestran los disolventes de desarrollo o de elución y las relaciones de los disolventes usadas están en volumen en separaciones cromatografías o TLC. Los disolventes en los paréntesis en RMN muestran los disolventes para medición.

25 Ejemplo de Referencia 1

3-benciloxi-4-hidroxibenzaldehído



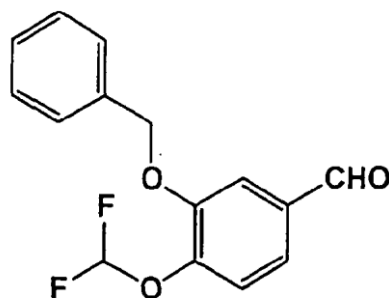
30 En una atmósfera de argón, a una suspensión de hidruro sódico (63%, 57,1 g) en N,N-dimetilformamida anhidra (540 ml) se le añadió gota a gota lentamente una solución de 3,4-dihidroxibenzaldehído (103,5 g) en N,N-dimetilformamida anhidra (500 ml) con refrigeración con hielo. La mezcla de reacción se agitó durante 30 minutos a temperatura ambiente, a la mezcla se le añadió cloruro de bencilo (104 ml) con refrigeración con hielo y se agitó durante 15 horas a temperatura ambiente. A la mezcla se le añadió agua con refrigeración con hielo y se concentró a presión reducida. El residuo se diluyó con agua y se lavó con cloruro de metileno. La capa de cloruro de metileno se extrajo mediante una solución acuosa 1 N de hidróxido sódico. Las capas acuosas combinadas se acidificaron con ácido clorhídrico 2 M y se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó mediante una solución acuosa saturada de cloruro sódico, se secó sobre sulfato sódico anhidro y se concentró. El residuo se recrystalizó a partir de cloroformo para dar el compuesto del título (99,4 g) que tenía los siguientes datos físicos.

TLC: 0,79 (cloroformo:metanol = 10:1);

40 RMN (CDCl₃): δ 9,82 (s, 1H), 7,52 (d, J = 1,8 Hz, 1H), 7,49-7,35 (m, 6H), 7,07 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 6,28 (s, 1H), 5,18 (s, 2H).

Ejemplo de referencia 2

3-benciloxi-4-difluorometoxibenzaldehído



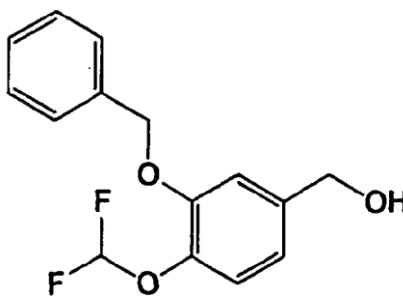
El compuesto preparado en el ejemplo de referencia 1 (99,2 g) se disolvió en tetrahidrofurano (300 ml), a la
 5 mezcla se le añadió una solución acuosa 11 N de hidróxido sódico (200 ml) a temperatura ambiente y se agitó
 durante 5 minutos a temperatura ambiente. La solución de reacción se ventiló con clorodifluorometano a 60°C (baño
 de aceite). Después de confirmar que el material de partida había desaparecido mediante cromatografía de capa fina
 10 sobre gel de sílice, la solución de reacción se enfrió a temperatura ambiente. A la mezcla de reacción se le añadió
 agua y se extrajo mediante éter dietílico. La capa orgánica se lavó mediante una solución acuosa 2 N de hidróxido
 sódico, agua, una solución acuosa saturada de cloruro sódico sucesivamente, se secó sobre sulfato sódico anhidro y
 se concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (hexano:acetato de etilo
 = 6:1) para dar el compuesto del título (97,8 g) que tenía los siguientes datos físicos.

TLC: 0,83 (acetato de etilo:hexano = 1:2);

15 RMN (CDCl₃): δ 9,92(s, 1H), 7,57 (d, J = 2,1 Hz, 1H), 7,51-7,31 (m, 7H), 6,69 (t, J = 74,4 Hz, 1H), 5,21 (s,
 2H).

Ejemplo de referencia 3

3-benciloxi-4-difluorometoxibencilalcohol



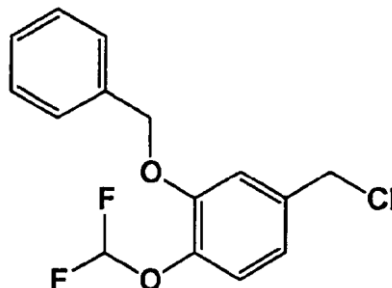
A una solución del compuesto preparado en el ejemplo de referencia 2 (97,8 g) en metanol (700 ml) se le
 20 añadió yohidrido (9,8 g) con refrigeración con hielo y la mezcla se agitó durante 15 minutos a 0°C. A la mezcla de
 reacción se le añadieron acetona y agua y la mezcla se concentró. A la mezcla se le añadió agua y la mezcla se
 extrajo mediante acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con ácido clorhídrico 2 N, agua y una solución acuosa
 saturada de cloruro sódico sucesivamente, se secó sobre sulfato sódico anhidro se concentró para dar el compuesto
 25 del título (105,48 g) que tenía los siguientes datos físicos. El compuesto dado se usó en la siguiente reacción sin
 someter a purificación.

TLC: 0,40 (acetato de etilo:hexano = 1:2);

RMN (CDCl₃): δ 7,46-7,30 (m, 5H), 7,16 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 7,08 (d, J = 2,1 Hz, 1H), 6,92 (m, 1H), 6,57 (t, J
 = 75,3 Hz, 1H), 5,15 (s, 2H), 4,65 (s, 2H), 1,61 (a, 1H).

Ejemplo de referencia 4

cloruro de 3-benciloxi-4-difluorometoxibencilo



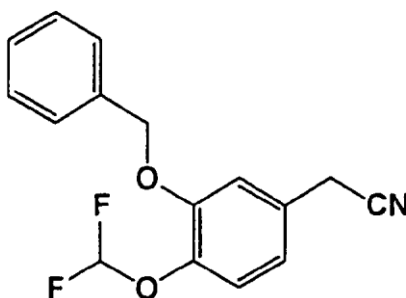
En una atmósfera de argón, a una solución del compuesto preparado en el ejemplo de referencia 3 (98,5 g) en cloruro de metileno (1760 ml) se le añadió gota a gota cloruro de tionilo (50,9 ml) en refrigeración con hielo y la mezcla se agitó durante 3 horas a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se concentró. Al residuo se le añadieron agua y cloruro de metileno y se extrajo con cloruro de metileno. La capa orgánica se lavó con una solución saturada acuosa de bicarbonato sódico y una solución saturada acuosa de cloruro sódico sucesivamente, se secó sobre sulfato sódico anhidro y se concentró para dar el compuesto del título (135,45 g) que tenía los siguientes datos físicos. El compuesto se usó en la siguiente reacción sin someterlo a purificación.

TLC: 0,87 (acetato de etilo:hexano = 1:2);

RMN (CDCl_3): δ 7,46-7,31 (m, 5H), 7,15 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,07 (d, J = 2,1 Hz, 1H), 6,96 (dd, J = 8,4, 2,1 Hz, 1H), 6,57 (t, J = 75,0 Hz, 1H), 5,15 (s, 2H), 4,53 (s, 2H).

Ejemplo de referencia 5

3-benciloxi-4-difluorometoxifenilacetoniitrilo



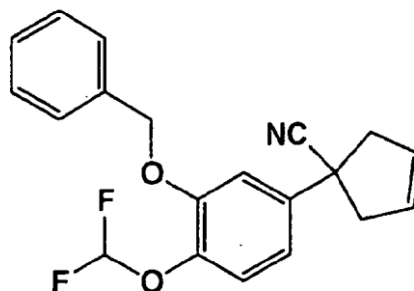
A una solución del compuesto preparado en el ejemplo de referencia 4 (135,4 g) en N,N-dimetilformamida (350 ml) se le añadió cianuro sódico (52,6 g) y la mezcla se agitó durante 3 días a temperatura ambiente. A la mezcla de reacción se le añadió agua (1 l) y se extrajo con acetato de etilo (1 l + 500 ml). La capa orgánica se lavó con una solución saturada acuosa de cloruro sódico (500 ml), se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (acetato de etilo:hexano = 1:7 $\rightarrow$ 1:1) para dar el compuesto del título (92,69 g) que tenía los siguientes datos físicos.

TLC: 0,29 (acetato de etilo:hexano = 1:4);

RMN (CDCl_3): δ 7,46-7,31 (m, 5H), 7,19 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 7,00 (d, J = 2,1 Hz, 1H), 6,90 (dd, J = 8,1, 2,1 Hz, 1H), 6,57 (t, J = 75 Hz, 1H), 5,15 (s, 2H), 3,71 (s, 2H).

Ejemplo de referencia 6

1-(3-benciloxi-4-difluorometoxifenil)ciclopent-3-encarbonitrilo



En una atmósfera de argón, a una solución del compuesto preparado en el ejemplo de referencia 6 (83 g) en tetrahidrofurano (717 ml) se le añadió bis(trimetilsilil)amida de litio (1,0 M en tetrahidrofurano, 717 ml) a -78°C y la mezcla se agitó durante 1 hora. A la mezcla de reacción se le añadió cis-1,4-dicloro-2-butenol (30 ml), la mezcla se agitó durante 1 hora a -78°C y después se agitó durante 1,5 horas calentándola gradualmente a temperatura ambiente.

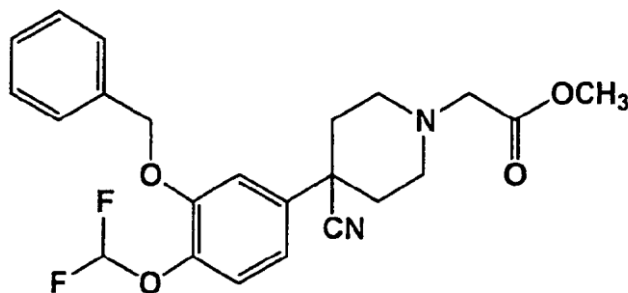
A la mezcla de reacción se le añadió hielo-agua (1 l) y se extrajo con acetato de etilo (1 l + 500 ml). La capa orgánica se lavó sucesivamente con ácido clorhídrico 1 N (250 ml x 2), se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se concentró para dar el compuesto del título (99,8 g) que tenía los siguientes datos físicos.

TLC: 0,55 (acetato de etilo:hexano = 1:2);

RMN (CDCl₃): δ 7,46-7,30 (m, 5H), 7,16 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,12 (d, J = 2,1 Hz, 1H), 7,02 (dd, J = 8,4, 2,1 Hz, 1H), 6,57 (t, J = 75 Hz, 1H), 5,84-5,76 (m, 2H), 5,15 (s, 2H), 3,34-3,22 (m, 2H), 2,92-2,82 (m, 2H).

Ejemplo de referencia 7

éster metílico del ácido 2-(4-(3-benciloxi-4-difluorometoxifenil)-4-cianopiperidin-1-il)acético



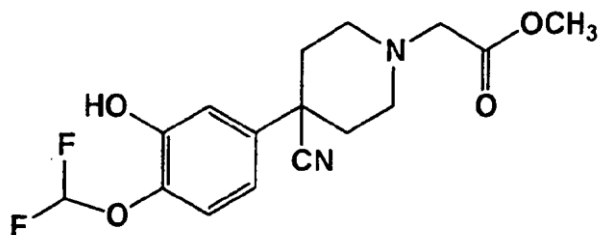
El compuesto preparado en el ejemplo de referencia 6 (99,8 g) se disolvió en metanol (250 ml) y cloruro de metileno (400 ml) y a -78°C la mezcla se ventiló con gas ozono. La mezcla de reacción se agitó durante 20 horas a -78°C, a la mezcla se le añadió dimetilsulfuro (21 ml) y la mezcla se calentó a temperatura ambiente. La mezcla se concentró, el residuo se disolvió en N,N-dimetilformamida (800 ml), a la mezcla se le añadieron clorhidrato de éster metílico de glicina (72,0 g), ácido acético (172 ml) y triacetoxiborohidruro sódico (182,4 g) y la mezcla se agitó durante una noche a temperatura ambiente. A la mezcla de reacción se le añadió una solución acuosa saturada de bicarbonato sódico (1 l) y la mezcla se extrajo con tolueno (500 ml x 2). La capa orgánica combinada se lavó con una solución acuosa saturada de bicarbonato sódico, agua y una solución acuosa saturada de cloruro sódico sucesivamente, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (acetato de etilo:hexano:tolueno = 4:6:1) para dar el compuesto del título (71,47 g) que tenía los siguientes datos físicos.

TLC: 0,39 (acetato de etilo:hexano = 1:1);

RMN (CDCl₃): δ 7,36-7,12 (m, 7H), 7,07 (dd, J = 8,4, 2,4 Hz, 1H), 6,58 (t, J = 75 Hz, 1H), 5,14 (s, 2H), 3,76 (s, 3H), 3,32 (s, 3H), 3,12-3,04 (m, 2H), 2,72-2,61 (m, 2H), 2,25-2,13 (m, 2H), 2,10-2,01 (m, 2H).

Ejemplo de referencia 8

éster metílico del ácido 2-(4-(3-hidroxi-4-difluorometoxifenil)-4-cianopiperidin-1-il)acético



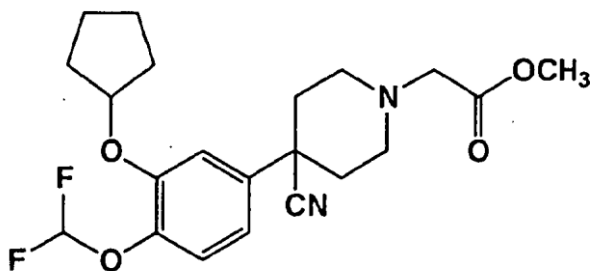
En una atmósfera de argón, al compuesto preparado en el ejemplo de referencia 7 (71,47 g) y paladio al 10% sobre carbono (que contiene agua al 50%, 15 g) se le añadió acetato de etilo (100 ml), y en una atmósfera de hidrógeno la mezcla se agitó durante 3 horas a temperatura ambiente. El catalizador se retiró por filtración sobre celite (marca comercial registrada) y el filtrado se concentró a presión reducida para dar el compuesto del título (44,06 g) que tenía los siguientes datos físicos.

TLC: 0,30 (acetato de etilo:hexano = 1:1);

RMN (CDCl_3): δ 7,16 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 7,13 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,02 (dd, J = 8,4 Hz, 2,4 Hz, 1H), 6,54 (t, J = 74,4 Hz, 1H), 3,76 (s, 3H), 3,32 (s, 2H), 3,11-3,03 (m, 2H), 2,71 -2,60 (m, 2H), 2,25-2,14 (m, 2H), 2,11-2,03 (m, 3H).

Ejemplo de referencia 9

éster metílico del ácido 2-(4-(3-ciclopentiloxi-4-difluorometoxifenil)-4-cianopiperidin-1-il)acético



A una solución del compuesto preparado en el ejemplo de referencia 8 (15 g) en N,N-dimetilformamida (75 ml) se le añadieron carbonato potásico (15,2 g) y bromuro de ciclopentilo (7,1 ml) a temperatura ambiente y se agitó durante 2 horas a 80°C. La mezcla de reacción se vertió en hielo-agua (200 ml) y se extrajo con acetato de etilo.

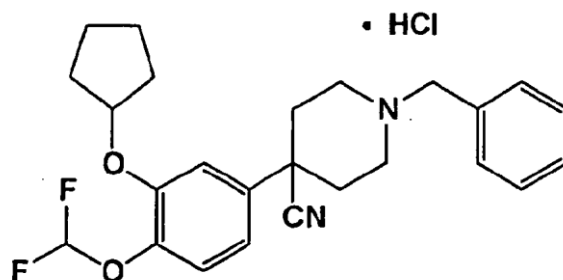
La capa orgánica se lavó con una solución acuosa saturada de cloruro sódico, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (acetato de etilo:hexano = 1:2 $\rightarrow$ 1:1) para dar el compuesto del título (17,7 g) que tenía los siguientes datos físicos.

TLC: 0,34 (acetato de etilo:hexano = 2:3);

RMN (CDCl_3): δ 7,16 (d, J = 8,7 Hz, 1H), 7,10 (d, J = 2,1 Hz, 1H), 7,03 (dd, J = 8,7, 2,1 Hz, 1H), 6,54 (t, J = 75,3 Hz, 1H), 4,86-4,79 (m, 1H), 3,76 (s, 3H), 3,33 (s, 2H), 3,13-3,05 (m, 2H), 2,72-2,62 (m, 2H), 2,27-2,17 (m, 2H), 2,12-2,04 (m, 2H) 2,00-1,60 (m, 8H).

Ejemplo de referencia 10

clorhidrato 4-(3-ciclopentiloxi-4-difluorometoxifenil)-4-ciano-1-bencilpiperidina



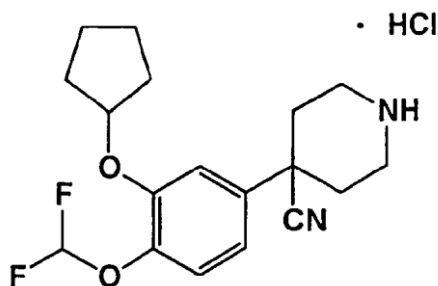
Se disolvió cloruro de tionilo (16,8 ml) en tolueno (32,5 ml), a la mezcla se le añadió una solución de N,N-bishidroxietilbencilamina (22,9 g) en tolueno (32,5 ml) y la mezcla se agitó durante 1 hora a 60°C. A la mezcla de reacción se le añadieron agua (50 ml) y ácido clorhídrico 1 N (50 ml) y la capa acuosa se separó. A la capa acuosa se le añadió 3-ciclopentiloxi-4-difluorometoxifenilacetronitrilo (descrito en el documento WO 93/19750) (26,1 g), después a la mezcla se le añadieron una solución acuosa 4 N de hidróxido sódico (40 ml), hidróxido sódico (gránulo, 120 g), bromuro de tetrabutilamonio (1,57 g) y la mezcla se agitó durante 1,5 horas a 90°C. A la mezcla de reacción se le añadieron *tert*-butil metil éter (250 ml) y agua (125 ml). La capa orgánica se lavó con agua (250 ml) y ácido clorhídrico 1 N (40 ml) y se concentró. El residuo se disolvió en metanol (250 ml) y se añadió a ácido clorhídrico 0,5 N a 50°C. La mezcla de reacción se dejó enfriar, después el precipitado se recogió, se lavó con una mezcla de metanol y agua (1:2) (50 ml x 2) y se concentró. El residuo se secó a presión reducida para dar el compuesto del título (36,5 g) que tenía los siguientes datos físicos.

TLC: 0,49 (tolueno:acetato de etilo = 10:1);

RMN (CD₃OD): δ 7,66-7,58 (m, 2H), 7,56-7,47 (m, 3H), 7,24-7,19 (m, 2H), 7,13-7,08 (m, 1H), 6,70 (t, J = 75,0 Hz, 1H), 5,00-4,88 (m, 1H), 4,48 (s, 2H), 3,78-3,63 (m, 2H), 3,50-3,33 (m, 2H), 2,63-2,40 (m, 4H), 2,05-1,55 (m, 8H).

Ejemplo 1

clorhidrato de 4-(3-ciclopentiloxi-4-difluorometoxifenil)-4-cianopiperidina



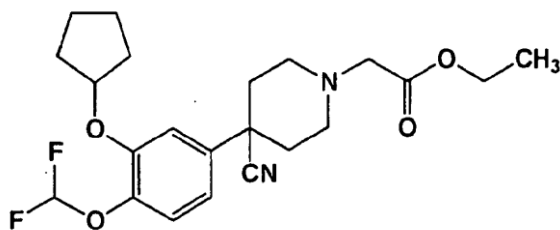
En una atmósfera de argón, a una solución del compuesto preparado en el ejemplo de referencia 10 (36,5 g) se le añadió paladio al 10% sobre carbono (que contenía agua al 50%, 7,2 g) y la mezcla se agitó durante 4 horas a temperatura ambiente. El catalizador se retiró por filtración sobre celite (marca comercial registrada) y el filtrado se concentró. El residuo se recrystalizó en acetato de etilo-heptano (1:2) para dar el compuesto de la presente invención (19,3 g) que tenía los siguientes datos físicos

TLC: 0,25 (cloroformo:metanol = 10:1);

RMN (CD₃OD): δ 7,24-7,20 (m, 2H), 7,14-7,08 (m, 1H), 6,71 (t, J = 74,8 Hz, 1H), 5,00-4,90 (m, 1H), 3,70-3,57 (m, 2H), 3,45-3,34 (m, 2H), 2,50-2,30 (m, 4H), 2,10-1,60 (m, 8H).

Ejemplo de referencia 11

éster etílico del ácido 2-(4-(3-ciclopentiloxi-4-difluorometoxifenil)-4-cianopiperidin-1-il)acético



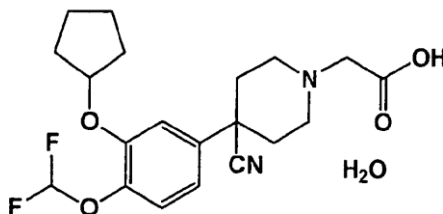
A una solución del compuesto preparado en el ejemplo 1 (19,8 g) en N,N-dimetilformamida (53 ml) se añadieron carbonato potásico (18,4 g) y bromoacetato de etilo (5,89 ml) y la mezcla se agitó durante 1,5 horas a 50°C. A la mezcla de reacción se le añadió agua (160 ml) y se extrajo con *tert*-butil metil éter (160 ml). La capa orgánica se lavó con agua (80 ml x 2) y se concentró para dar el compuesto del título (23,4 g) que tenía los siguientes datos físicos.

TLC: 0,47 (hexano:acetato de etilo = 1:1);

RMN (CDCl₃): δ 7,18-7,00 (m, 3H), 6,54 (t, J = 75,0 Hz, 1H), 4,85-4,78 (m, 1H), 4,22 (c, J = 7,0 Hz, 2H), 3,31 (s, 2H), 3,10 (d a, J = 11,8 Hz, 4H), 2,68 (td, J = 11,8, 3,2 Hz, 4H), 2,30-2,20 (m, 4H), 2,20-1,60 (m, 8H), 1,30 (t, J = 7,0 Hz, 3H).

Ejemplo 2

Ácido 2-(4-(3-ciclopentiloxi-4-difluorometoxifenil)-4-cianopiperidin-1-il)acético monohidrato



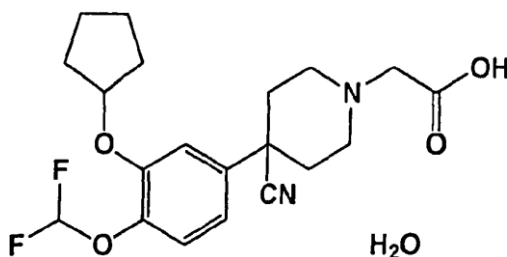
A una solución del compuesto preparado en el ejemplo de referencia 9 (17,7 g) en metanol (200 ml) se le añadió una solución acuosa 1 N de hidróxido sódico (86,6 ml) y la mezcla se agitó durante 2 horas a temperatura ambiente. En refrigeración con hielo, a la mezcla de reacción se le añadió ácido clorhídrico 2 N (43 ml). El precipitado se recogió y se lavó con metanol 2 N-agua (1:2) (150 ml) y éter dietílico para dar un compuesto en bruto (13,36 g). El compuesto en bruto (12,44 g) se recrystalizó en etanol (144 ml)-agua (96 ml) y se secó a presión reducida (3 mmHg) durante 12 horas a 25°C para dar el compuesto de la presente invención (monohidrato) (11,49 g) que tenía los siguientes datos físicos.

TLC: 0,48 (cloroformo:metanol = 8:2);

RMN (DMSO-d₆): δ 7,22-7,19 (m, 2H), 7,09 (dd, J = 8,7, 2,1 Hz, 1H), 7,00 (t, J = 74,4 Hz, 1H), 5,01-4,92 (m, 1H), 4,00-2,60 (a, 1H), 3,24 (s, 2H), 3,04-2,95 (m, 2H), 2,70-2,50 (m, 2H), 2,16-1,80 (m, 6H), 1,80-1,50 (m, 6H).

Ejemplo 2(1)

Ácido 2-(4-(3-ciclopentiloxi-4-difluorometoxifenil)-4-cianopiperidin-1-il)acético monohidrato

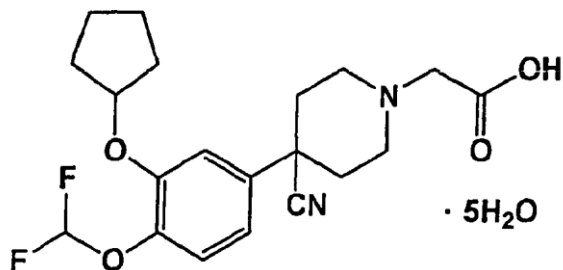


Mediante el mismo procedimiento que se ha descrito en el ejemplo 2 usando el compuesto preparado en el ejemplo de referencia 11 en lugar del compuesto preparado en el ejemplo de referencia 9, se proporcionó el compuesto de la presente invención que tenía los siguientes datos físicos.

TLC: 0,48 (cloroformo:metanol = 8:2);

- 5 RMN (DMSO- d_6): δ 7,25-7,16 (m, 2H), 7,09 (dd, J = 8,4, 2,2 Hz, 1H), 7,00 (t, J = 74,4 Hz, 1H), 5,08-4,92 (m, 1H), 3,24 (s, 2H), 3,12-2,94 (m, 2H), 2,70-2,46 (m, 2H), 2,20-1,43 (m, 12H).

Ejemplo 3 (no está dentro del alcance de la presente invención) ácido 2-(4-(3-ciclopentiloxi-4-difluorometoxifenil)-4-cianopiperidin-1-il)acético pentahidrato

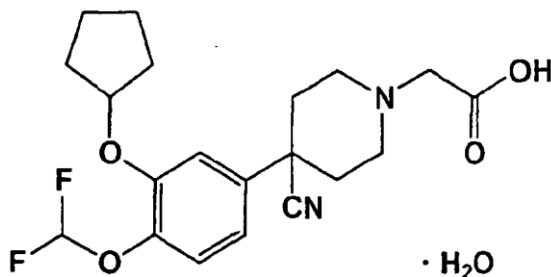


- 10 A una solución del compuesto preparado en el ejemplo de referencia 11 (30,7 g) en etanol (146 ml) se le añadió una solución acuosa 2 N de hidróxido sódico (43,8 ml) a temperatura ambiente y la mezcla se agitó durante 2 horas a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se neutralizó añadiendo ácido clorhídrico 2 N (43,8 ml) y la mezcla se concentró para dar un sólido (34,82 g). Una parte (5,0 g) del sólido se recrystalizó en etanol-agua (2:1) para dar el compuesto de la presente invención (pentahidrato) (4,41 g) que tenía los siguientes datos físicos.

- 15 TLC: 0,48 (cloroformo:metanol = 8:2).

Ejemplo 4

Ácido 2-(4-(3-ciclopentiloxi-4-difluorometoxifenil)-4-cianopiperidin-1-il)acético monohidrato



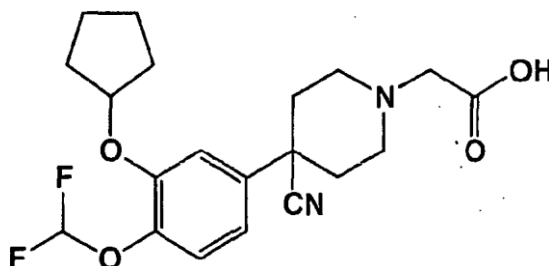
- 20 El compuesto preparado en el ejemplo 3 (4,41 g) se secó a presión reducida (3 mmHg) para dar el compuesto de la presente invención (monohidrato) (3,73 g) que tenía los siguientes datos físicos.

TLC: 0,48 (cloroformo:metanol = 8:2);

RMN (DMSO- d_6): δ 7,22-7,19 (m, 2H), 7,09 (dd, J = 8,7, 2,1 Hz, 1H), 7,00 (t, J = 74,4 Hz, 1H), 5,01-4,92 (m, 1H), 4,00-2,60 (a, 1H), 3,24 (s, 2H), 3,04-2,95 (m, 2H), 2,70-2,50 (m, 2H), 2,16-1,80 (m, 6H), 1,80-1,50 (m, 6H).

Ejemplo de comparación 1

Ácido 2-(4-(3-ciclopentiloxi-4-difluorometoxifenil)-4-cianopiperidin-1-il)acético



Una mezcla del compuesto preparado en el ejemplo de referencia 11 (185 mg), etanol (3 ml) y una solución acuosa 2 N de hidróxido sódico (0,44 ml) se agitó durante 1,5 horas a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se neutralizó con ácido clorhídrico 2 N (0,44 ml) y se destiló azeotrópicamente con tolueno. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (cloroformo:metanol:agua = 10:2:0,1) para dar el compuesto de la presente invención (176 mg) que tenía los siguientes datos físicos.

TLC: Fr 0,35 (cloroformo:metanol:ácido acético = 10:1:0,2);

RMN (CDCl_3): δ 7,25-7,15 (m, 2H), 7,09 (dd, J = 8,1, 2,1 Hz, 1H), 7,01 (t, J = 75,0 Hz, 1H), 4,98 (m, 1H), 3,60-3,00 (a, 1H), 3,26 (s, 2H), 3,10-2,95 (m, 2H), 2,70-2,50 (m, 2H), 2,20-2,00 (m, 4H), 2,00-1,80 (m, 2H), 1,80-1,60 (m, 4H), 1,65-1,50 (m, 2H).

Ejemplo de Formulación 1

Los siguientes componentes se mezclaron en un método convencional y se perforaron para obtener 100 comprimidos conteniendo cada uno 50 mg del principio activo.

Ácido 2-(4-(3-ciclopentiloxi-4-difluorometoxifenil)-4-cianopiperidin-1-il)acético

monohidrato	5,0 g
Carboximetil celulosa cálcica (agente disgregante)	0,2 g
Estearato de magnesio (lubricante)	0,1 g
Celulosa microcristalina	4,7 g

Ejemplo de Formulación 2

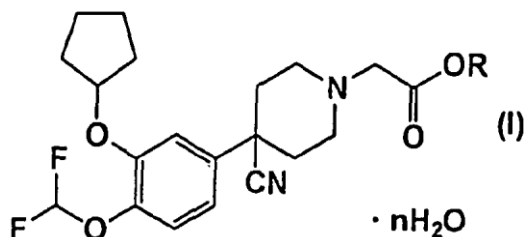
Los siguientes componentes se mezclaron en un método convencional y la solución se esterilizó en un método convencional, se colocó en ampollas de 5 ml y se liofilizó en un método convencional para obtener de este modo 100 ampollas conteniendo cada una 20 mg del principio activo.

Ácido 2-(4-(3-ciclopentiloxi-4-difluorometoxifenil)-4-cianopiperidin-1-il)acético

Monohidrato	2,0 g
Manitol	20 g
Agua destilada	1000 ml

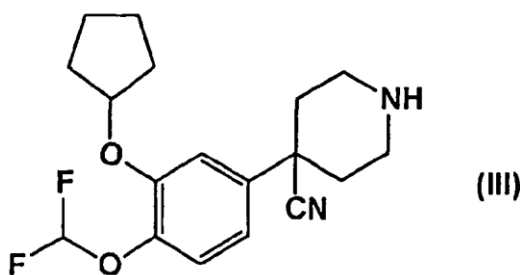
REIVINDICACIONES

1. Un derivado de piperidina de fórmula (I):



en la que R es hidrógeno y n es 1.

2. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, que es ácido 2-(4-(3-ciclopentiloxi-4-difluorometoxifenil)-4-cianopiperidin-1-il)acético monohidrato.
3. 4-(3-Ciclopentiloxi-4-difluorometoxifenil)-4-cianopiperidina de fórmula (III) o una sal de adición de ácidos de la misma.



4. Un método para la preparación de ácido 2-(4-(3-ciclopentiloxi-4-difluorometoxifenil)-4-cianopiperidin-1-il)acético monohidrato que comprende realizar la recristalización en un disolvente de alcohol opcionalmente mezclado con agua y/o uno o más disolventes orgánicos.
5. Uso de un ácido 2-(4-(3-ciclopentiloxi-4-difluorometoxifenil)-4-cianopiperidin-1-il)acético monohidrato para preparar un agente preventivo y/o terapéutico para enfermedades inflamatorias, enfermedades diabéticas, enfermedades alérgicas, enfermedades autoinmunes, enfermedades oculares, osteoporosis, fractura ósea, osteoartritis, obesidad, bulimia, depresión, enfermedad de Parkinson, demencia, lesión de reperusión por isquemia, leucemia, SIDA, choque, enfermedades de respuesta inflamatoria sistémica (SIRS).
6. El uso de acuerdo con la reivindicación 5, en el que la enfermedad inflamatoria es asma, enfermedad pulmonar obstructiva crónica, sepsis, sarcoidosis, nefritis, hepatitis o enteritis.
7. El uso de acuerdo con la reivindicación 5, en el que la enfermedad alérgica es rinitis alérgica o dermatitis atópica.
8. El uso de acuerdo con la reivindicación 5, en el que la enfermedad autoinmune es colitis ulcerosa, enfermedad de Crohn, reumatismo, psoriasis, esclerosis múltiple o enfermedad de colágeno.
9. El uso de acuerdo con la reivindicación 5, el que la enfermedad ocular es conjuntivitis alérgica o conjuntivitis estacional.

FIG. 1

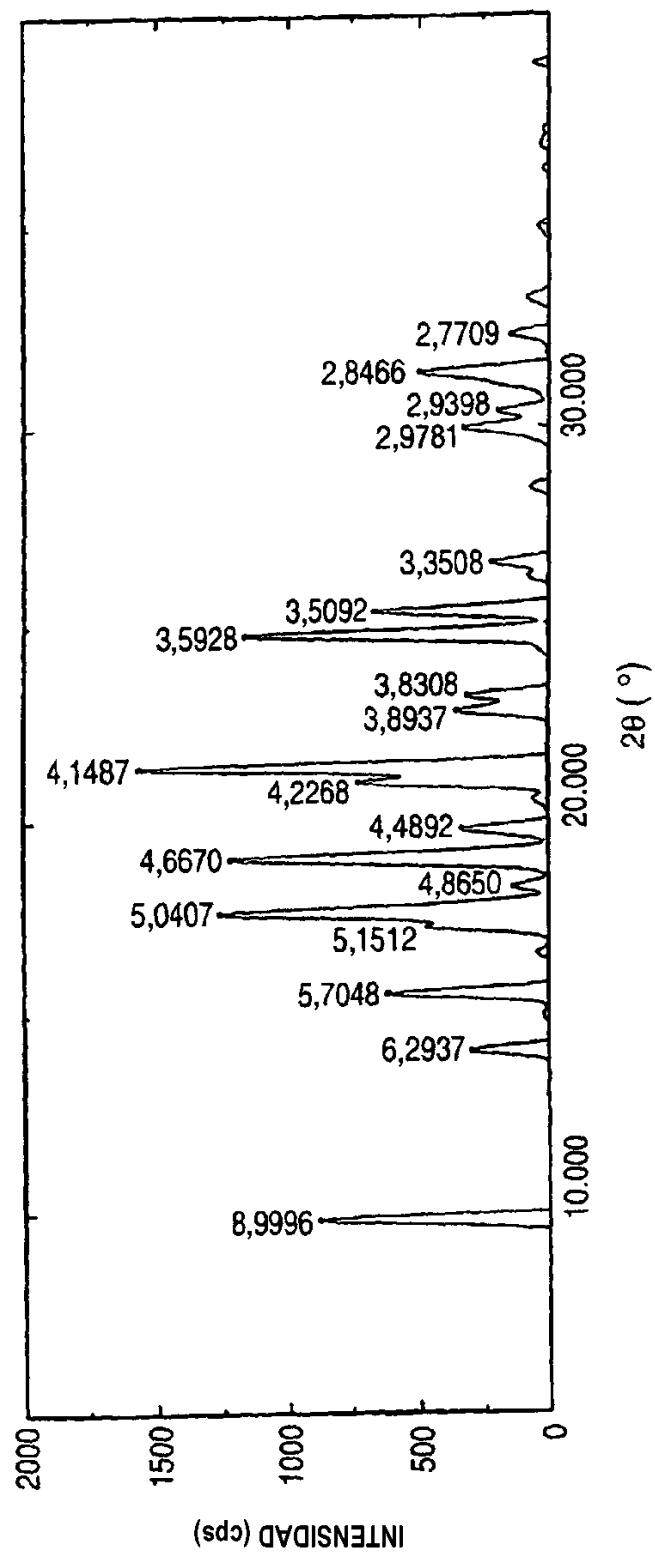


FIG. 2

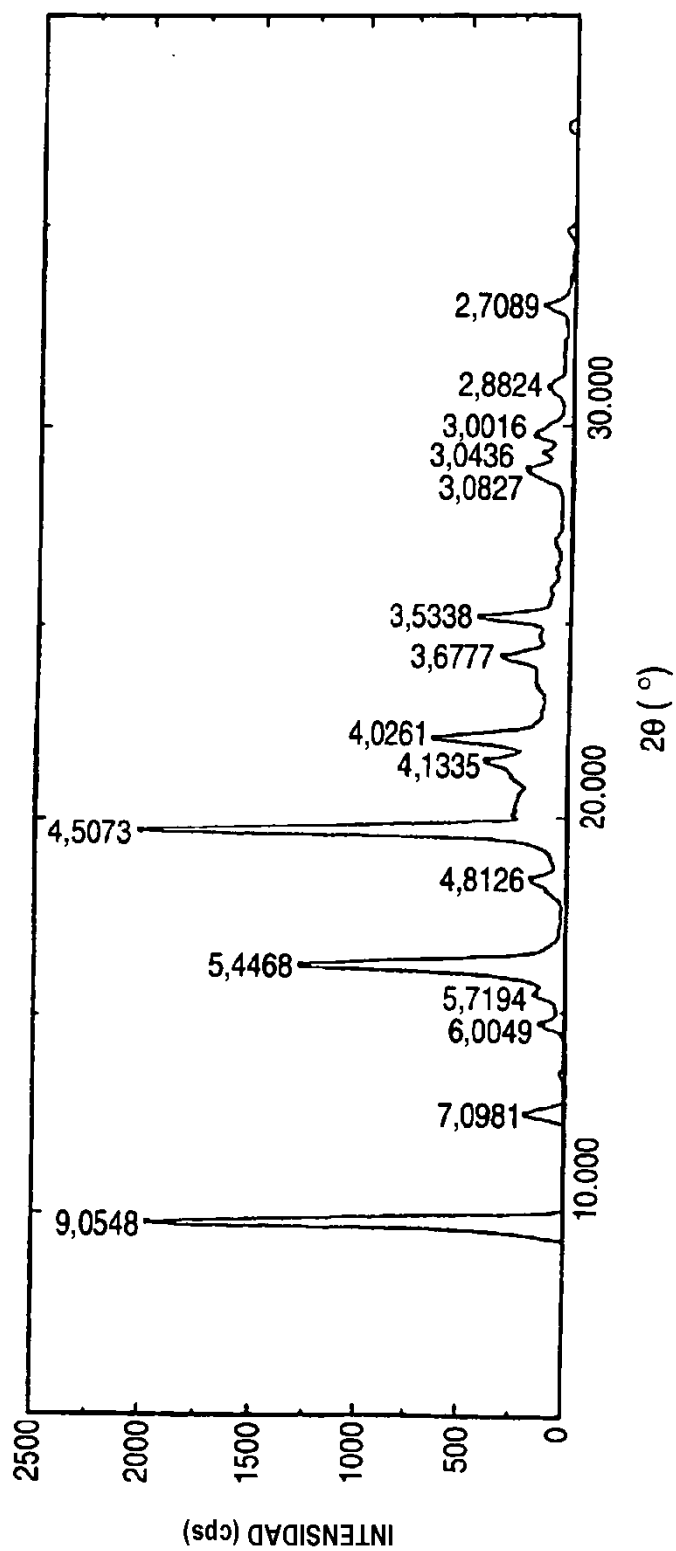


FIG. 3

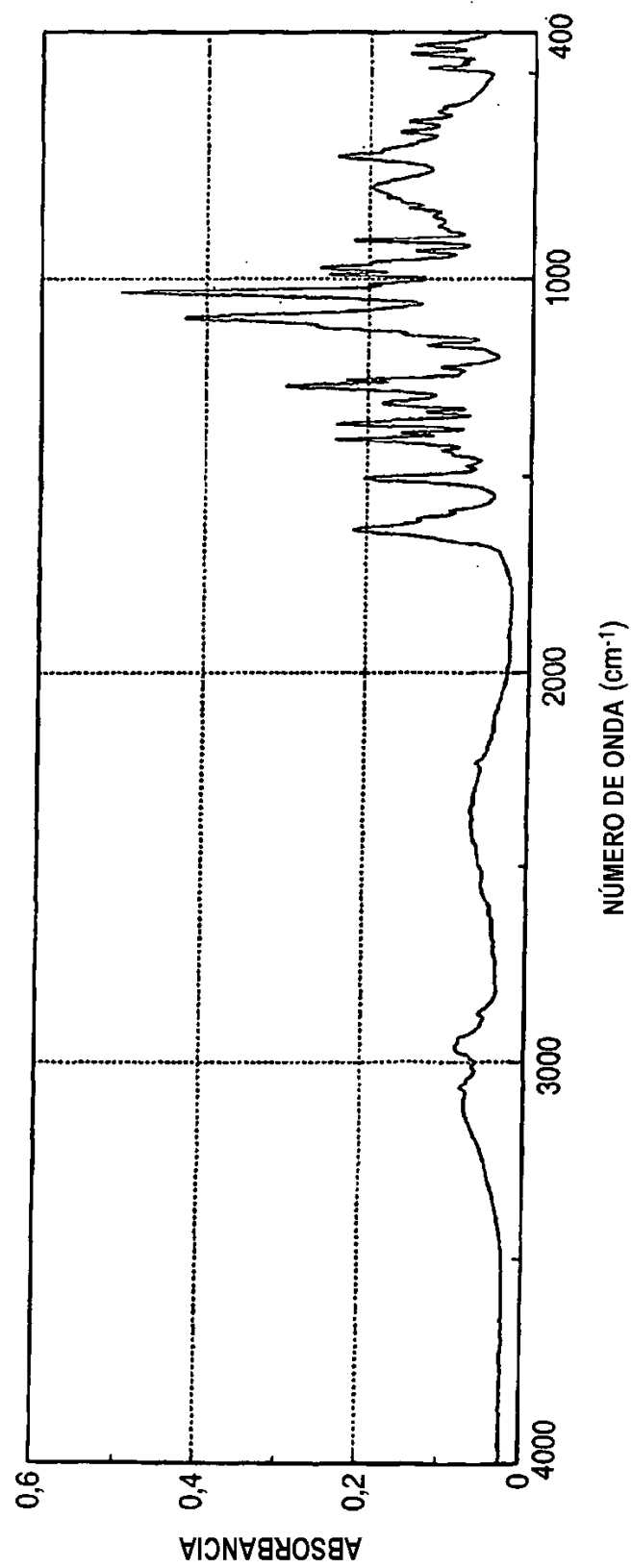


FIG. 4

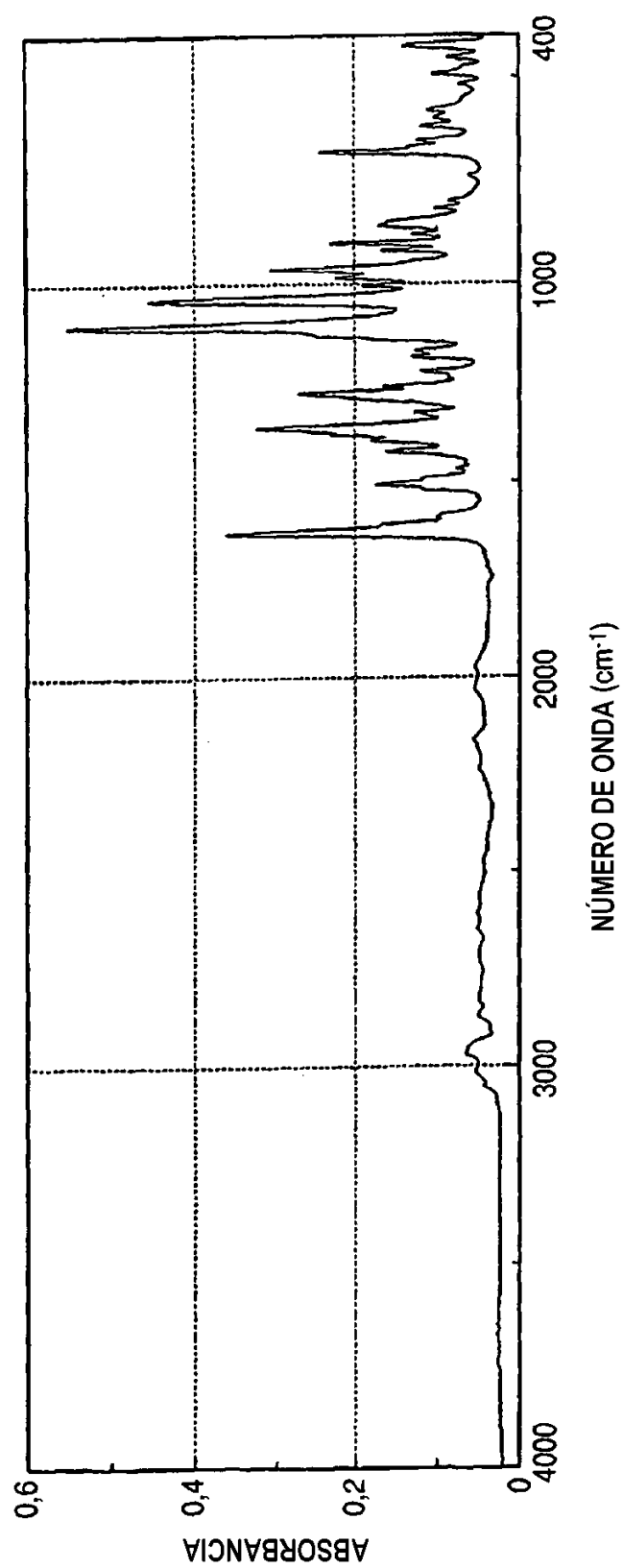


FIG. 5

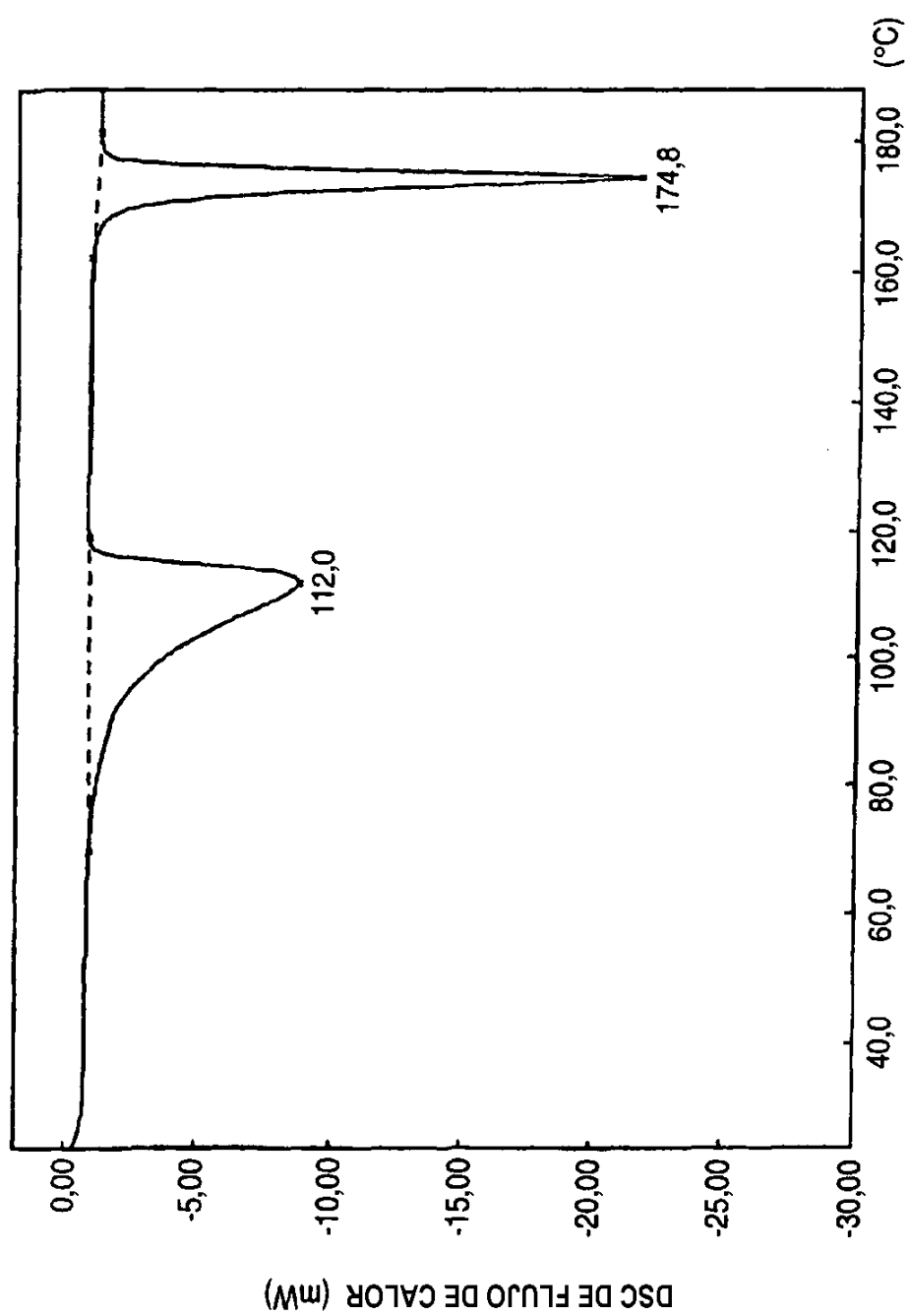


FIG. 6

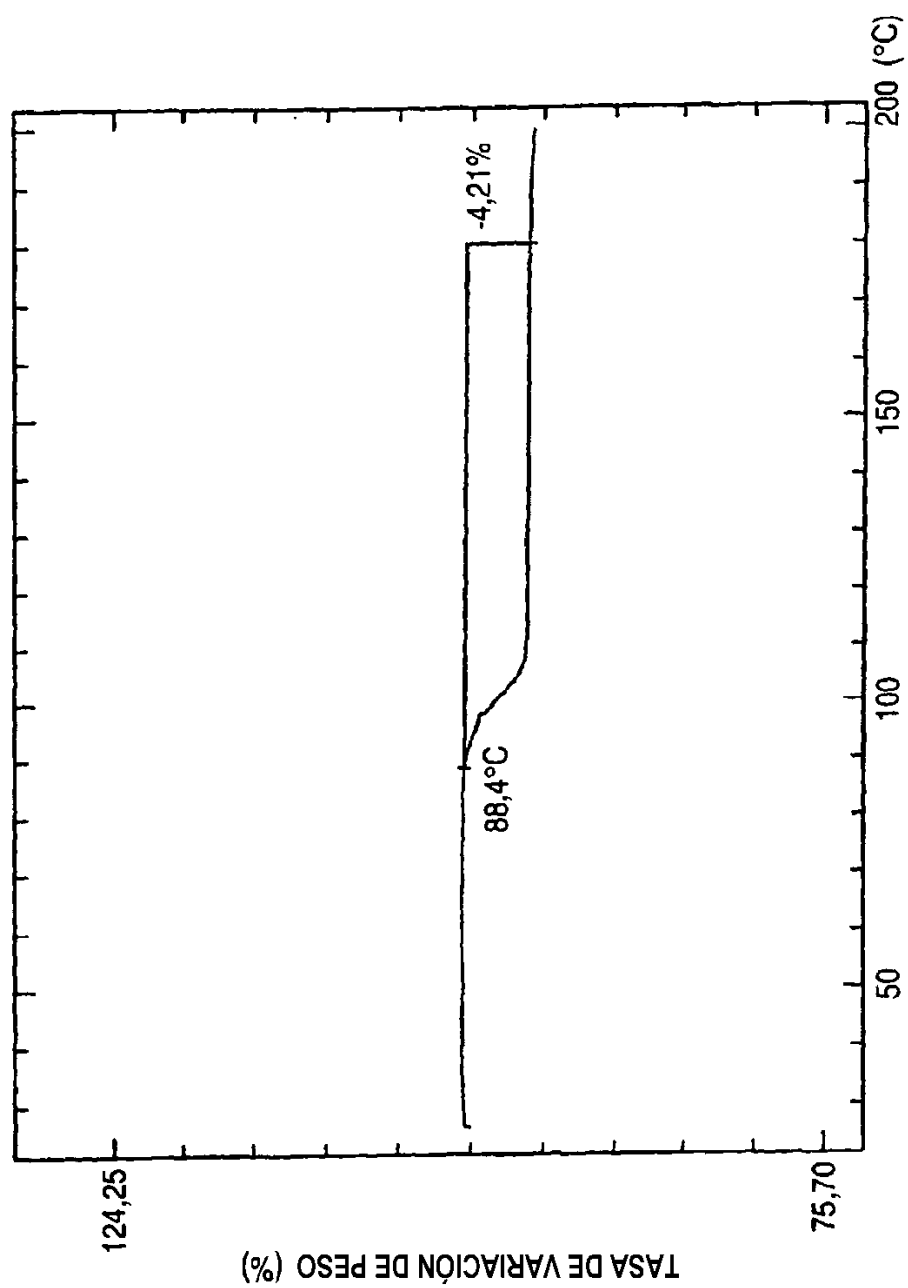


FIG. 7

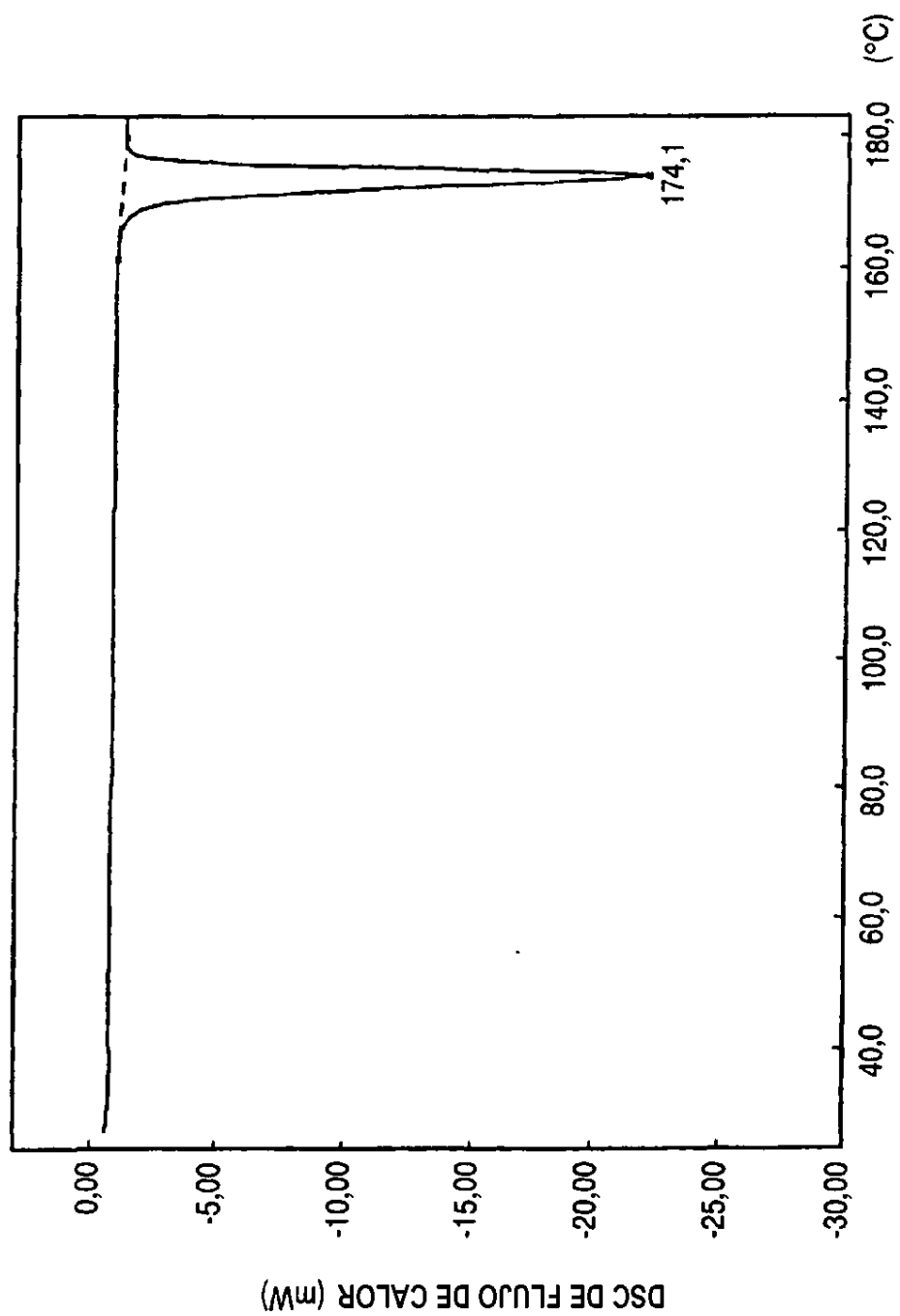


FIG. 8

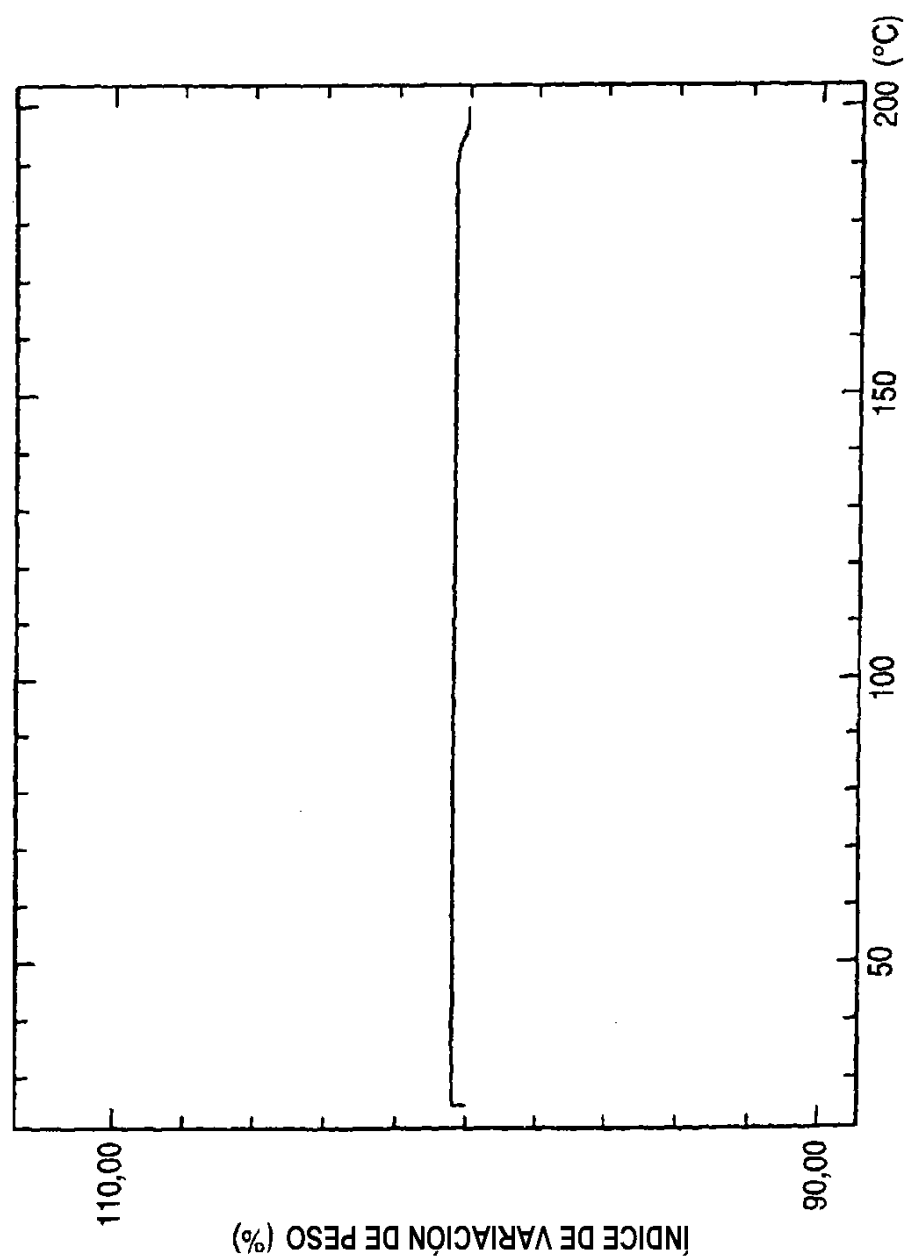


FIG. 9

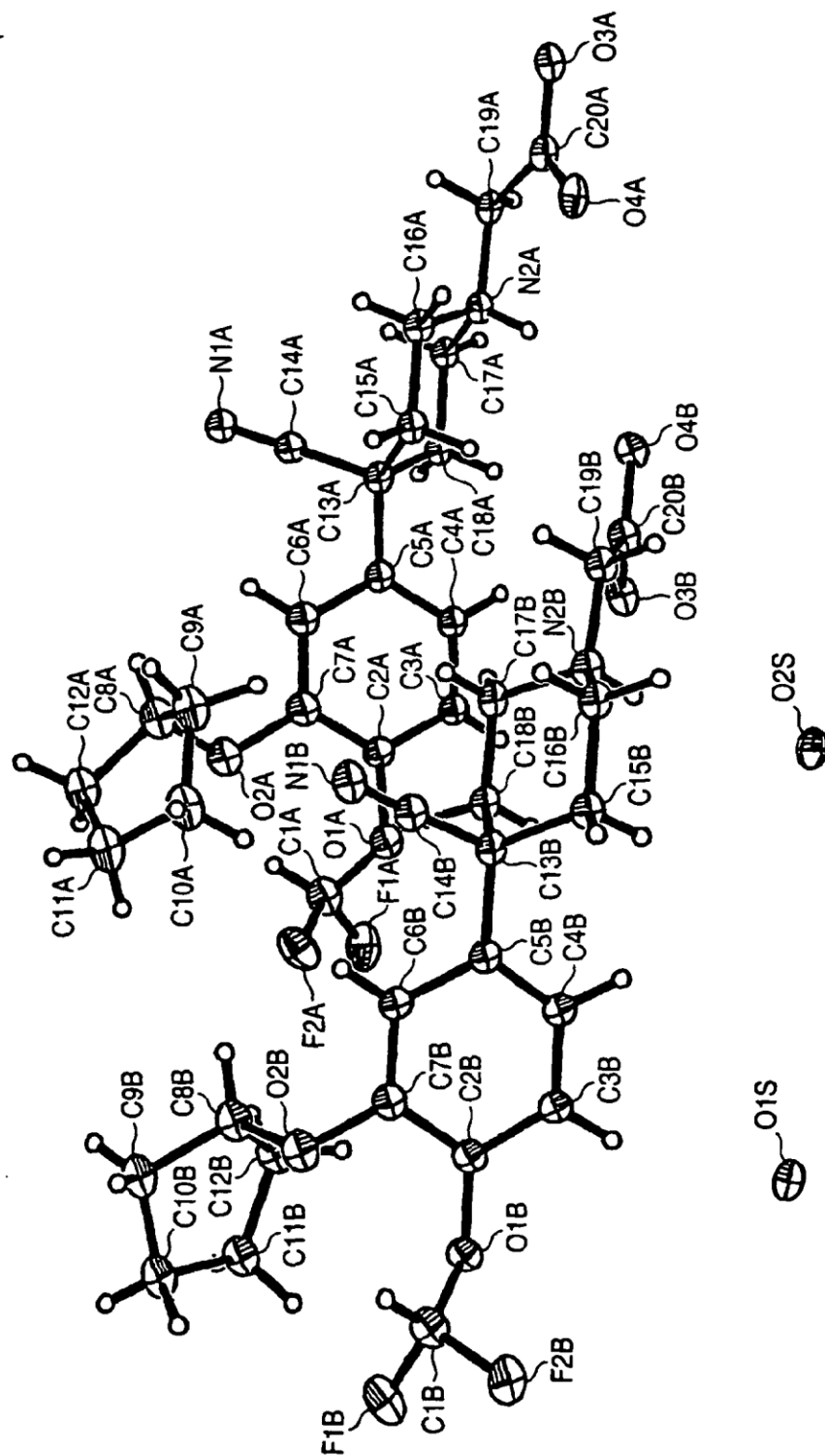


FIG. 10

